世界经典医  学名著译丛

世界标准内科学教科书

西氏内科学

CECIL TEXTBOOK OF MEDICINE

原　著 [美] Lee Goldman, Dennis Ausiello

总主译 王贤才

第22版（上）

世界图书出版公司

策　　划 / 张栓才

责任编辑 / 王梦华　任卫军

封面设计 / **Look.Book**飞洋设计机构

世界标准内科学教科书

西氏内科学

CECIL TEXTBOOK OF MEDICINE

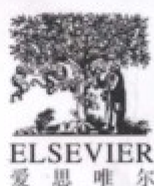
第22版

ISBN 978-7-5062-7558-3



定价：1980.00元（全3册）

本书译自原版Cecil Textbook of Medicine.22/E.并由Elsevier授权出版



世界标准内科学教科书

Cecil Textbook of Medicine

西氏内科学

第22版

主 编 [美]Lee Goldman

Dennis Ausiello

总主译 王贤才

世界图书出版公司



Eisevier(Singapore) Pte Ltd.

Cecil Textbook of Medicine, Single Volume, 22/E.
Lee Goldman, Dennis Ausiello
ISBN: 978 -0 -7216 -9652 -2 / 0 -7216 -9652 -X

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.
ISBN: 978 -981 -272 -208 -9 / 981 -272 -208 -4

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
3 Killiney Road
#08 -01 Winsland House I
Singapore 239519
Tel: (65) 6349 -0200
Fax: (65) 6733 -1817

First Published 2009
2009 年初版

《西氏内科学》(第22版)译校人员名单

(按姓氏笔画排列)

总 译 审

王贤才 《江西医药》名誉主编,教授,主任医师
朱天慧 南开大学医学院院长,教授
孙　坚 南昌大学第四附属医院院长,教授,主任医师
高国兰 南昌大学医学院院长,教授,主任医师
韩仕龙 九江学院附属医院院长,教授,主任医师

译校人员名单

万培之　于　璐　方嘉庆　毛谦德　王小磊　王贤才　王能熙
王遇春　邓若望　冯海燕　叶清海　宁敏磊　庄　坤　任雨笙
全如瑊　刘　星　刘正国　刘　骏　吕媛媛　孙　坚　孙熙春
孙熙泉　朱天慧　朱美珍　米小霞　闫　蓉　严丽洁　何益民
余益吾　张正明　张礼清　张江华　张　奎　李幼如　杨　婷
陆　珉　陈义明　陈章镛　周尊六　范　懿　郑观良　郑伯承
姚凌云　胡建楠　胡昌明　胡镇球　赵佩云　唐娟利　夏雅阁
徐厚舜　殷翔云　莫凌菲　袁梅琴　郭累甫　高立美　高国兰
巢时霖　常宝珍　曹邦清　曹　诚　曹桢尧　梁　黎　梅家旺
章高慧　黄云从　黄北斗　黄丽丽　黄国斌　黄洪森　黄益凡
强　华　曾曹宁　曾汉英　游亚东　程晓光　韩仕龙　虞维中
蔡至道　谭训铎　谭赞铎　黎鉴泉

责任编辑 王梦华　任卫军
特约编辑 曾汉英
总 审 校 刘正国

郑重声明

医学是一个不断改变的领域。我们必须遵守规范的安全措施，但是由于认识水平也在随着新研究和临床经验的积累而提高，因此在处理和药物治疗上也要作出必要和适当的改变。读者用药时，应对厂家提供的产品信息，认真审读，以确定最佳剂量、用药方法、疗程和禁忌证。经治医生要根据自己的临床经验和对病人病情的了解，确定剂量和最佳治疗方案，否则由此而发生的任何伤害以及对人身或财产造成的任何损失，本书出版者及译者是不能承担责任的。

出版者

（王贤才 译，宁敏磊 校）

序

《西氏内科学》是一部经典的世界医学名著。几十年来，先后多次修订再版，享有很高的学术声誉，被世界各国医学界誉为“标准内科学参考书”。

世界图书出版西安公司在翻译出版了《西氏内科学》第19版、20版、21版之后，又获得了该书最新版(第22版)全世界范围内独家中文翻译出版权。

为了保证译本质量，准确地反映原著的内容和特色，该公司聘请了我国著名翻译学家、全国政协委员、内科学家王贤才教授担任第22版《西氏内科学》总主译。

《西氏内科学》中译本的出版发行，将帮助我国医师了解和掌握世界现代医学科学的进展与动向，提高他们的医学理论及临床实践水平；同时，它将对促进我国医学界对外合作和交流、推动我国医学科学事业的发展，具有极为重要的意义。

钱信忠

中华人民共和国原卫生部部长

原　　序

《西氏内科学》第 22 版标志着医学和信息传播方法的超常发展。这部教科书及其相关的电子产物，也已加入到最新医学知识的宝库中。该书以医师们喜闻乐见的形式出版，从而满足了他们以不同方式获取自己所需的信息的要求。

《西氏内科学》内容仍然保持综合性医学教科书的传统，深入阐明正常生理和疾病时病理生理基础的**“为什么”**和**“如何”**的问题；前者现在不仅能在脏器水平，还能从细胞和分子水平来阐述，后者常常是以随机对照试验的 A 级论证为基础。生理和病理生理的叙述，反映遗传学的最新进展，做到既适合临床需要，又能为一般医师理解和接受。本书特别强调 A 级论证依据，并在章后标明出处，电子版中与所引文献直接链接，以后还会不断更新，提供后续的 A 级论证信息。

在各脏器系统篇目的开始，对以重要症候或与该脏器功能失常有关的检验异常前来就诊的病人，都有一章就其诊疗途径进行综合性剖析讨论。如表 1-1 所示，医生面对 100 种以上常见症状、体征和实验室检查异常时应如何处置，本书都有非常清晰而简要的论述，一般是以工作流程或图表方式说明，以便查考。因此，《西氏内科学》仍然是一部指导诊断和治疗的综合性教科书，不但用于已有或疑为某种疾病的患者，也同样适用于尚未获得诊断、亟待开始检查评估的病人。

也许本版的一个最明显变化，是改成全彩色版本，这不但使得正文更易查阅，也能编入大量新图，特别是有着各种不同体征的彩色照片。

每版都有新的作者进入，这也使我们对过去各版的编者和作者怀有深切的感念之情。过去对《西氏内科学》作出过重大贡献的主编，都是美国医学界首屈一指的杰出大师；除了西塞尔(Russell Cecil)本人外，还有 Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, H. Lloyd Smith, Fred Plum, J. Claude Bennett 等。在我们欢迎 3 位副主编：William P. Arend, James O. Armitage, W. Michael Scheld 进入《西氏内科学》的时候，更要感谢过去各版主编们的辛勤劳动，我们是在他们奠定的基础上工作的。还要特别感谢先后两版担任“肾脏”部分主编的 Juha P. Kokko，连续 3 版担任“传染病”部分主编的 Gerald L. Mandell，以及担任第 21 版“血液和肿瘤”部分主编的 Andrew I. Schafer。Jeffrey M. Drazen, Gordon N. Gill, Robert C. Griggs, Don W. Powell 几位在本版回到分主编岗位，又在挑选作者、阅读和审定手稿上作出了重要贡献。当然，所有编者都对本书和各章的安排和组合负责。

本版在“遗传学”、“免疫和炎症原理”、“临床药物学”上，都有新的章节被编入；“肿瘤学”以及“预防和环境医学”部分也有很大扩充。有 23 章是这次新加的，即“接待病人：病史和体检”、“衰老的常见临床后果”、“补充和另类医学”、“遗传学原理”、“单基因和染色体病”、“常见病的

遗传基础”、“天然和调适性免疫系统”、“免疫性组织损伤的发生机制”、“炎症和组织修复机制”、“外伤和烧伤医疗的内科方面”、“良性前列腺增生和前列腺炎”、“黄疸和肝检验异常的诊疗途径”、“酒精和非酒精性脂肪性肝炎”、“肝衰竭和肝移植”、“末梢血涂片”、“睾丸癌”、“前列腺癌”、“黑色素瘤和非黑色素瘤性皮肤癌”、“时间生物学(昼夜规律)”、“风湿病诊断试验”、“纤维肌痛症”、“关节病的外科治疗”、“朊病毒病”等。其余455章中,也有129位新作者。

《西氏内科学》的传统是:所有各章都须由该领域著名专家执笔。乘此机会,也要对几位同事表示感谢,有些章的写作得到过他们的帮助:Shao-Lee Lin(炎症和组织修复机制),Roy Kwak(诊断性影像检查的应用和局限性),Jacqueline M. Moline(职业和环境医学原理),George Juang(电生理原理),Michael Kilborn(抗心律失常药),James S. Zebrack(ST段抬高的心肌梗死和心肌梗死并发症),Tabo Sikaneta(肾囊肿病),Jean A. Shafer(末梢血涂片),Ivan Maillard(自身免疫和血管内溶血性贫血),Guillermo Garcia-Manero(慢性白血病),Miguel R. Arguedas(肝肿瘤),H. Shawn Hu(肾、膀胱、输尿管和肾盂肿瘤),Michael Ming(黑色素瘤和非黑色素瘤性皮肤癌),Timothy Quan和Insoo Kang(风湿病的诊断试验),W. Timothy Ballard(关节病的手术治疗),Carolyn Calfee(感染性心内膜炎),John Ringman(区域性脑功能异常的诊断),Tomoko V. Nakawatase(Alzheimer病和其他认知障碍),Andrea M. Vincent(肌萎缩性侧索硬化和其他运动神经元病),Gary Bellus和William Hahn(皮肤的结构和功能)。还要对编务助理:旧金山的Vida Lynum和波士顿的Clinton Sours和Jane Newman表示深深的感谢,他们在处理手稿、磁盘、图片和联系获准引用方面的庞大工作中,沉着应对,不负重托。Elsevier公司的Lynne Gery, Robin Davis, Karen O'Keefe Owens, Pat Morrison等,在Kimberly Murphy领导下,为本书的设计和出版所做的不凡业绩,也是我们不能忘记的。本书很多临床图片选自Elsevier公司2003年出版的由Charles D. Forbes和William F. Jackson主编的“临床医学彩色图谱和正文”第3版,感谢他们允许我们借用他们的珍贵图片。最后,还要感谢我们两家的家属Jill,Jeff,Daniel,Robyn Goldman以及Ausiello全家,对我们的理解和支持:编辑一部既要保持先辈传统,又要符合今天医师需要的巨著是要付出时间和精力的。

LEE GOLDMAN, MD

DENNIS AUSIELLO, MD

(王贤才 译,宁敏磊 校)

前　言

《西氏内科学》(*Cecil Textbook of Medicine*)是1927年初版问世的。余生也晚,初识"**Cecil**",是在这约30年后,我在医学院读书时。那时"**Cecil**"已经很有名气了,我也被它的博大精深所感动,萌生了把它译成中文的强烈意念。为此我先挑了一部20多万字的小册子作为试笔,也是对自己译述能力的一次检验吧。那是英国Gerald H. C. Ovens教授的*An Approach to Clinical Surgery*(《临床外科须知》),就在实习期间偷偷译起来。1957年这本书在上海出版,我已分配到北京工作。我觉得可以正式动手啃那个大部头了。于是买回第9版"**Cecil**",动手翻译。我做得很努力,很辛苦。可是我的时运不佳,不久就被错划为"右派分子",原因是我对苏联医学的"先进性"有些微词。所幸我没有被发配出去,也没有被开除,而是留院监督劳动。我被迫烧去了已译成的约40万字手稿。不久中苏交恶公开,苏联医学就不那么神圣了,也不必礼遇有加,我也于1961年底摘了"右派"帽子,"回到"人民的行列。我又开始翻译第11版"**Cecil**"。但是我的时运仍然不佳,不久又来了"四清运动",再次被迫烧掉刚好又约40万字的译稿。以后就"史无前例"了,我又被升级为"现行反革命",被"无产阶级专政委员会"(那时没有"公检法",都打倒了)判刑12年,剥夺政治权利4年,投入劳改。所幸当局念我有一技之长,留在监内卫生部门服刑。1972年,我有幸获得"**Cecil**"第13版,在监狱领导支持下,重操旧业,翻译"**Cecil**"第13版。1975年9月,第一次译完全书。不久又被改判,立即开释,回到江西。我已失去一切,唯一的"财富"就是那部340万字的"**Cecil**"第13版全书译稿,一直珍藏至今。以后是补译"**Cecil**"第14版。中共十一届三中全会以后,政府为我认真落实了政策,使我重新获得清白之身,从"鬼"变成了人。我决心从头开始,重译"**Cecil**"第15版,并与出版社商定,分10个分册陆续出版。1985年全书出齐。学生时期的心愿,竟要用上近30年漫长的时间,这是我始料未及的。不是我不努力,而是我的时运不佳。当然也不是我一个人时运不佳,读书人大抵如此,而我总算活过来了,活着就好,活着就是福气。因为活着才能做事。

但是科技名著的出版,又不是毕其功于一役的事。推出一个版本只是一个分号,不是句号。以后怎么办呢?1986年,我和夫人应邀来到卫生部,崔月犁部长为我授奖,那是卫生部为这部书特设的"医学翻译特别奖"。记得当时崔部长就问起:以后怎么办?我说:想以补译的方式来解决再版的问题,就是把新版中新增篇章和由新人改写的篇章译出,作为原版的补充。我就从"**Cecil**"第16版起开始做这个工作,并征得出版社同意,先在一家医学期刊上连载,以后又出了"**西氏内科学第17版、第18版补译本**"的书。但是一部权威巨著,

真的就能以这样的方式实现"现代化"吗？老实说，我自己心里也没有底。后来我还译了《简明西氏内科学》(*Cecil Essentials of Medicine*)，但那是另起炉灶，专为医学院校学生编写的教材用书，不是"**Cecil**"的修订再版。

世纪之交，我受西安世图之约，重译"**Cecil**"第21版。2004年全书出齐，又接手第22版，使我有机会经手两个相邻版本，见识了"**Cecil**"修订改版的规模。原来除了新增内容和新人撰写的篇章外，就是继续保留的原有各章，也都有了重要改动，有些几乎是重新写过。这又是我始料未及的。认真一想，也在情理之中：哪个作者能不把握这个机会，使自己分担的内容"与时俱进"呢？这不是说临床医学的所有领域，都会在4年里发生重大改变，但仅是写作方法的改变，也能使论述质量提高不少，有时确有耳目一新的感觉。原来改版是一个非常细致，也是非常严肃的事，必须老老实实，认真对待，没有什么捷径可走。现在世界上每年都有几万，几十万部科技著作出版，1927年以来总共出了多少科技书(国内和国外)，已很难估计，但是通过再版而保留至今的能有多少呢？我没有作过统计，手头也没有这样的数字，但肯定是少而又少的。原来科技佳作的再版，是像凤凰涅槃一样走向永恒的。

初识"**Cecil**"到现在，半个世纪过去，的确感受到它的重大改变。早年读书译书，对作者观察病情的精微细致，特别是在认识症候和体征上的独到之处，常常赞叹不已。那时医生们也是重视这些基础训练的。上世纪60年代中期，我给《健康报》写的"教学笔谈"中就有过这样的话："实习医生如果没有因为贪听一个心音而感到两耳被听诊器夹痛的体验，大约很难成为一个好医生。"此话当时或无大谬，但是用之于当今，恐怕就有点过头了。医学已经由经验科学越来越发展成熟了。有关症状和体征的大段描写已很少见，代之以病理生理、分子生物学和遗传学方面的进展，而这肯定是更贴近疾病本质的。

《西氏内科学》篇幅浩瀚，是供查阅、供检索而不是供通读的书。当年Beeson对我说过，就是他本人("**Cecil**"第15版主编)也没有通读过"**Cecil**"，所以他戏称我大概是世界上唯一通读过"**Cecil**"的人，这也是我与"**Cecil**"的特殊缘分吧。佛曰结缘。因缘定分，命也。不必强求。但是我仍愿向同行们郑重推荐"**Cecil**"中那些对内科医生属于边缘学科的内容，包括眼耳鼻喉、妇产科、皮肤科等，因为这些都是根据内科医生的临床需要，专为内科医生写成的，可说是为内科医生"量身打造"的内容，不是那些篇幅更为恢宏的专著所能替代的，值得我们通读一下。

从"**Cecil**"第15版到现在又是20多年，累计出版医学译著已约5000万字。我的视力不好，原已高度近视，又因视网膜脱离，两眼先后4次手术，残余视力已很有限。夫人的眼睛就成了我的眼睛。5000万字译著中，至少4000万字是她的精心制作：总揽录入、排版和三校，从"386"年代开始，她就是我的专用录入和电脑编辑。可以说，我只管"爬格子"，剩下的事都是她了。没有她的支持，我不可能完成这样大的工作量，赢得许多宝贵时间。这几年，小儿子也能帮我了，在电脑检索特别是电脑制图上，很做了些事，也使我看到了他的成长，这是令人欣慰的。

翻译这版"**Cecil**"时，我已完全退下来了，时间更好安排，事情做得也很顺畅。只是有个

宿疾，一直折磨着我。不是眼病，而是多年前肛周脓肿留下的高位直肠内瘘。这不是一个致命的病，但炎症不时发作，总是疼痛难忍，坐立不安。为此已做过3次手术，都未成功。就不想再折腾了，得过且过吧。但终于感到有点混不下去了。发作越来越频，一个瘘管不经手术是绝对不会自愈的。年龄一年年地大了，留下一个感染灶在那里，就是一个祸根，于是下决心做掉它。去年在我的政协老友印木泉教授介绍下，住进了上海长海医院，请肛肠外科专家孟荣贵教授为我手术，一举解决了我的多年顽疾，使我能安安稳稳地坐下来工作了。因此我要对孟教授再次表示深深的感谢。

小儿子是改革开放以后出生的。小时候老师问他："你爸爸是做什么的?"他说："爸爸是开会的。"那时候我的社会兼职很多，社会活动也多。"除了开会做什么?"答："做作业。"一锤定音。从此儿辈都说我是"做作业的"。这话其实不错，为读者译书，也是向读者交出的"作业"。这些年，亲友们常常劝我：不要太辛苦了，"作业"就不要做了吧。学生都要减轻负担，减少作业，花甲老人岂非更应如此？我于是觉得，这"作业"之说，还不尽妥。因为它不是我的负担，而是我的嗜好，我的生活习惯和情趣。早年报道过一位老农，是个劳模，几十年农田劳作，养成了捡牛粪的习惯。出门必捡。就是走亲戚，也要背个粪篓，一路捡过去，不捡牛粪就走不了路。真是地地道道的劳动人民呀！敬佩之余，不免想到，要是我也有个这样的习惯，兴许能少挨点白专道路的批评，也未可知。现在好了，脑力劳动和体力劳动一样受人尊敬。那位劳模从来不以捡牛粪为苦，要他歇下来不去捡牛粪，肯定是很难接受的。我"做作业"，其实也跟他"捡牛粪"一样。但城里哪有牛粪可捡？我就改"做作业"为"打麻将"了。通知下去，孩子们笑声一片："爸爸在家'打麻将'。"这下大家都开心了：不知道的，以为我终于活得潇洒了。知道的，原来这个人译书不过是打点麻将，也就不在话下了。所以"麻将"还会打下去，但不会再是这样大的"麻将"。打点小"麻将"，还是很开心的。

从初识"**Cecil**"到现在，半个多世纪过去了，感念人生不易，悲喜交加，多写了几句，就此打住吧。

王贤才

2008.6.26，南昌

出版者的话

世界图书出版西安公司成立20年来，一直把翻译出版简体中文版本的世界医学经典名著《西氏内科学》作为一项重要工作。在过去20年里，跟随英文原版《西氏内科学》的出版，相继出版了《西氏内科学》第19版（4卷本，1994），第20版（2卷本，1999），第21版（10卷本，2004），现在，《西氏内科学》第22版（3卷本，2009）将与读者见面了。这是值得纪念的一件大事。

《西氏内科学》是由国际著名医学专家共同撰写的一部医学巨著。自1927年首版以来，它以论述严谨、系统，尤其是对病理、生理等科学原理的深刻阐述而深受国内外读者的欢迎，世界各国医学院校皆以此为教材，它被誉为“标准内科学参考书”。

医学作为一个不断发展的领域，面对的是一个变化的世界。《西氏内科学》第22版推出的时候，在分子和细胞生物学的推动下，诊断和治疗模式已取得长足进步，医学的科学基础已面目一新。《西氏内科学》第22版将第21版中近一半的章节全部重写，并增加了23章全新的内容，新版增加了129位新作者，整个作者队伍达478人。

继《西氏内科学》第19版、第20版、第21版之后，我们仍然聘请我国著名翻译学家、全国政协委员、内科学专家王贤才教授担任第22版《西氏内科学》的总主译。王贤才教授的一生与“Cecil”结下了不解之缘，自上世纪50年代初便开始了他围绕“Cecil”的风风雨雨和磕磕绊绊的生活，他两次全译“Cecil”，即第13版和第15版，后来还做过第17、18版的补译工作。我们很高兴能邀请王贤才教授在古稀之年为广大医务工作者再次全译本书。

《西氏内科学》具有很强的权威性、实用性和参考价值。通过阅读本书，可以更好地指导临床医学实践，洞悉当前医学科学发展动向，对整个内科领域有一个深刻、系统的了解，是广大临床医生和医学院校学生、研究生必备参考用书。

第22版中文版以上、中、下3卷出版。为了方便读者，更大限度地满足读者需求，我们将书中的彩色图片单独制作，集中排版，插在每卷之后。目录编排方式与原版有别，在上卷仅列总目录卷目，上、中、下3卷分别列出各自细目。

另外，需要说明的是，我们没有获得该书电子版的出版和发行授权，表示遗憾，在此谨表歉意。

在本书的翻译出版过程中，得到了中华人民共和国卫生部原部长钱信忠的热情支持，并亲自为本书写序，在此向他表示感谢；其次对《西氏内科学》第19版总主译邵循道教授和第20版总主译白永权教授以及所有为中文版出版付出艰辛劳动的参与者表示衷心地感谢；同时，对爱思唯尔中国地区经理王春茹女士的大力支持以及连续两版担任总主译的王贤才教授及他的翻译队伍一并表示衷心地感谢！

《西氏内科学》第 22 版原著作者

Nezam H. Afdhal, MD, FRCPI
Masood Akhtar, MD
Robert H. Allen, MD
David Altshuler, MD, PhD
Michael J. Aminoff, MD, DSc
Jeffrey L. Anderson, MD
Karl E. Anderson, MD
Nicholas Anthonisen, MD, PhD
Michael A. Apicella, MD
Gerald B. Appel, MD
Frederick R. Appelbaum, MD
Gordon L. Archer, MD
William P. Arend, MD
James O. Armitage, MD
Cheryl Armstrong, MD
M. Amin Arnaout, MD
David Atkins, MD, MPH
Dennis Ausiello, MD
Davi E. Avrin, MD, PhD
Bruce R. Bacon, MD
Grover C. Bagby, Jr., MD
Robert W. Baloh, MD
Alan F. Barker, MD
A. James Barkovich, MD
Richard J. Barohn, MD
Murray G. Baron, MD
Michael J. Barry, MD
Bruce A. Barshop, MD, PhD
Robyn J. Barst, MD
John A. Bartlett, MD
John G. Bartlett, MD
Hasan Bazari, MD
George A. Beller, MD
John M. Bennett, MD
Robert M. Bennett, MD, FRCP
Neal L. Benowitz, MD
Joseph R. Berger, MD
Timothy Berger, MD
Paul D. Berk, MD
Joseph R. Bertino, MD
Bruce Beutler, MD
Steven M. Beutler, MD
Philip J. Bierman, MD
J. Andrew Billings, MD
Alan L. Bisno, MD
Bruce R. Bistrian, MD, MPH, PhD
David J. Bjorkman, MD, MSPH/HSA, SM (Epi)
William A. Blattner, MD
Thomas P. Bleck, MD
William J. Blot, PhD
Henry M. Blumberg, MD
Jean Bolognia, MD
James R. Bonner, MD
Dennis W. Boulware, MD
Robert C. Bourge, MD
Laurence A. Boxer, MD
Randall Brand, MD
Lawrence J. Brandt, MD
Barry D. Brause, MD
William J. Britt, MD
Itzhak Brook, MSc, MD
Philip A. Brunell, MS, MD
Robert C. Brunham, MD
John C. M. Brust, MD
Joseph A. Buckwalter, MS, MD
Daniel Burkhoff, MD, PhD
Thomas Butler, MD
Joel N. Buxbaum, MD
Hugh Calkins, MD
Michael Camilleri, MD

Blase A. Carabello, MD
Edgar M. Carvalho, MD, PhD
Hugo Casro-Malaspina, MD
Stephen D. Cederbaum, MD
Bartolome R. Celli, MD
Henry F. Chambers, MD
Russell W. Chesney, MD
Dennis L. Cooper, MD
Max D. Cooper, MD
Ralph Corey, MD
Joseph E. Craft, MD
William A. Craig, MD
Michael H. Criqui, MD, MPH
Jeffrey L. Cummings, MD
Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD
David T. Curiel, MD, PhD
F. Michael Cutrer, MD
David C. Dale, MD
Troy E. Daniels, MS, DDS
Lisa M. DeAngelis, MD
Haile Debas, MD
Leonard J. Deftos, MD, JD
Anthony N. DeMaria, MD
Robert H. Demling, MD
Anastacio de Queiroz-Sousa, MD
Richard D. deShazo, MD
Robert J. Desnick, MD, PhD
Lisa L. Dever, MD
Robert B. Diasio, MD
Anna Mae Diehl, MD
Wolfgang H. Dillmann, MD
Charles A. Dinarello, MD
Jeffrey M. Drazen, MD
Marc K. Drezner, MD
Raymond N. DuBois, MD, PhD
Thomas D. DuBose, Jr., MD
Thomas P. Duffy, MD
Herbert L. DuPont, MD
Madeleine Duvic, MD
Paul H. Edelstein, MD
Lawrence H. Einhorn, MD
Garabed Eknoyan, MD
Ronald J. Elin, MD, PhD
Diane L. Elliont, MD
Louis J. Elsas II, MD
Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
Stephen H. Embury, MD
Andrew G. Engel, MD
Gregory F. Erickson, PhD
Luis R. Espinoza, MD
Michael Fallon, MD
Barry M. Farr, MSc, MD
David P. Faxon, MD
Aaron Fay, MD
Judith E. Feinberg, MD
Eva L. Feldman, MD, PhD
Sydney M. Finegold, MD
Joel S. Finkelstein, MD
Gary S. Firestein, MD
Garret A. Fitz Gerald, MD
Marsha D. Ford, MD
Jay W. Fox, PhD
Michael M. Frank, MD
David O. Freedman, MD
Victoria H. Freedman, PhD
Linda P. Fried, MD, MPH
Scott L. Friedman, MD
Valentin Fuster, MD, PhD
Robert F. Gagel, MD
John N. Galgiani, MD
Jonathan D. Gates, MD
Robert M. Genta, MD
M. Eric Gershwin, MD
Gordon N. Gill, MD
D. Gary Gilliland, MD, PhD
John W. Gnann, Jr., MD
Nelson Goes, MD
David E. Golan, MD, PhD
Lee Goldman, MD
Nora Goldschlager, MD
Ellie J. C. Goldstein, MD
Duncan A. Gordon, MD

Jörg J. Goronzy, MD, PhD
Anthony L. Gotter, PhD
David Y. Graham, MD
F. Anthony Greco, MD
Harry L. Greene, MD
William B. Greenough III, MD
Xylina Gregg, MD
Edward C. Grendys, Jr. , MD
John W. Griffin, MD
Robert C. Griggs, MD
Jerome E. Groopman, MD
Robert I. Grossman, MD
Lisa M. Guay- Woodford, MD
Richard L. Guerrant, MD
John D. Hainsworth, MD
William Hait, MD, PhD
Judith Hall, MD
Kenneth R. Hande, MD
H. Hunter handsfield, MD
Nancy Lee Harris, MD
Raymond C. Harris, MD
Frederick G. Hayden, MD
Barton T. Haynes, MD
Douglas C. Heimburger, MS, MD
Akseli Hemminki, MD, PhD
J. Owen Hendley, MD
Janet B. Henrich, MD
Michael S. Hershfield, MD
William R. Hiatt, MD
Richard E. Hillman, MD
Jack Hirsh, CM, MD, DSc
Charles J. Hodge, MD
Craig J. Hoesley, MD
V. Michael Holers, MD
David R. Holmes, MD
Jay H. Hoofnagle, MD
Edward W. Hook III, MD
Keith A. Hruska, MD
Laurence Huang, MD
Leonard D. Hudson, MD
Molly A. Hughes, MD, PhD
Russell D. Hull, MBBS, MSc
Christopher D. Huston, MD
Robert D. Inman, MD
Sharon K. Inouye, MD, MPH
Michael D. Iseman, MD
Eric M. Isselbacher, MD
Mark A. Jacobson, MD
Frederick A. Jacobiec, MD
Joseph Jankovic, MD
Michael D. Jensen, MD
Robert T. Jensen, MD
Selma M. B. Jeronimo, MD, PhD
Waldemar G. Johanson, Jr. , MD, MPH
Richard B. Johnston, Jr. , MD
Keith A. Joiner, MD, MPH
Howard W. Jones III, MD
Nathalie Josso, MD
Ralph F. Józefowicz, MD
Irmantas Juknevicius, MD
Stephen G. Kaler, MD, MPH
John A. Kanis, MD
Hagop Kantarjian, MD
Albert Z. Kapikian, MD
Gilla Kaplan, PhD
David R. Karp, MD, PhD
Paul Katz, MD
Carol A. Kauffman, MD
Donald Kaye, MD
Keith S. Kaye, MD, MPH
James W. Kazura, MD
Michael J. Keating, MBBS
Emmet B. Keeffe, MD
Craig M. Kessler, MD
Catarina I. Kiefe, MD, PhD
Elliott D. Kieff, MD, PhD
Charles H. King, MS, MD
Beth D. Kirkpatrick, MD
Saulo Klahr, MD
Samuel Klein, MD
Juha P. Kokko, MD, PhD
D. P. Kontoyiannis, MD, ScD

Bruce R. Korf, MD, PhD
Neil J. Korman, MD, PhD
Donald J. Krogstad, MD
Henry M. Kronenberg, MD
Ruben I. Kuzniecky, MD
Robert A. Kyle, MD
Philip J. Landrigan, MSc, MD
Nancy E. Lane, MD
Thomes H. Lee, MSc, MD
William M. Lee, MD
Bruce B. Lerman, MD
Stuart Levin, MD, MACP
Lawrence M. Lichtenstein, MD, PhD
Oliver Liesenfeld, MD
Henry W. Lim, MD
Aldo A. M. Lima, MD, PhD
Andrew H. Limper, MD
Karen L. Lindsay, MD
Edison T. Liu, MD
Rogerio A. Lobo, MD
Richard F. Loeser, MD
Bennett Lorber, MD, DSc(Hon)
D. Lynn Loriaux, MD
John M. Luce, MD
Michael R. Lucey, MD
Robert G. Luke, MD
Bruce W. Lytle, MD
Jacquelyn J. Maher, MD
Adel A. F. Mahmoud, MD, PhD
Stephen E. Malawista, MD
Hartmut H. Malluche, MD
Gerald L. Mandell, MD
Lionel Mandell, MD
Warren J. Manning, MD
Ariane J. Marelli, MD
George M. Martin, MD
Manuel Martinez-Maldonado, MD
Stephen J. Marx, MD
Jay W. Mason, MD
Joel B. Mason, MD
Barry M. Massie, MD
Henry Masur, MD
Mitchell B. Max, MD
Margaret M. McGovern, MD, PhD
Elizabeth McLoughlin, ScD
M. Molly Mcmahon, MD
Mary McNaughton Collins, MD, MPH
Mario F. Mendez, MD, PhD
Jay E. Menitove, MD
Steven J. Mentzer, MD
Dean D. Metcalfe, MD
Frederick W. Miller, MD, PhD
York E. Miller, MD
Kenneth L. Minaker, MD
Daniel R. Mishell, Jr., MD
William E. Mitch, MD
Beverly S. Mitchell, MD
Mark E. Molitch, MD
Kelly L. Molpus, MD
Marie-Claude Monier-Faugers, MD
Fred Morady, MD
J. Glem Morris, Jr., MD, MPH&TM
Michael A. Moskowitz, MD
Maurice A. Mufson, MD
Hyman B. Muss, MD
Stanley Naguwa, MD
Stanley J. Naides, MD
Avindra Nath, MD
Heidi Nelson, MD
Jeffrey Nelson, MD
Brent A. Neushwander-Tetri, MD
Franklin A. Neva, MD
Maria I. New, MD
Ragnar Norrby, MD, PhD
David A. Norris, MD
John A. Oates, MD
Albert Oberman, MD, MPH
Daniel T. O'Connor, MD
Patrick G. O'Connor, MD, MPH
James R. O'Dell, MD
Jeffrey W. Olin, DO
Gilbert S. Omenn, MD, PhD

Richard J. O'Reilly, MD
Walter A. Orenstein, MD
Roy C. Orlando, MD
Susan Orloff, MD
Joseph G. Ouslander, MD
Chung Owyang, MD
Michael N. Oxman, MD
Milton Packer, MD
Stephen A. Paget, MD
Peter G. Pappas, MD
Joseph E. Parrillo, MD
Pankaj Jay Pasricha, MD
Steven Z. Pavletic, MD
Richard D. Pearson, MD
Timothy A. Pedley, MD
William A. Petri, Jr,. MD, PhD
James M. Phang, MD
Claude A. Piantadosi, MD
Reuven Porat, MD
Carol S. Portlock, MD
Marshall Posner, MD
Don W. Powell, MD
Michael Pratt, MS, MD, MPH
Josef T. Prchal, MD
Laurel G. Preheim, MD
Richard W. Price, MD
Basil A. Pruitt, Jr., MD
Reed E. Pyeritz, MD, PhD
Peter J. Quesenberry, MD
Thomas C. Quinn, MSc, MD
S. Vincent Rajkumar, MD
Didier Raoult, MD, PhD
Jonathan I. Ravdin, MD
Robert W. Rebar, MD
Annette C. Reboli, MD
John J. Reilly, Jr., MD
Michael F. Rein, MD
David A. Relman, MD
Steven M. Reppert, MD
Herdbert Y. Reynolds, MD
Paul N. Reynolds, MBBS, PhD
Robert R. Rich, MD
Roger S. Rittmaster, MD
Robert A. Rizza, MD
William O. Robertson, MD
Alan G. Robinson, MD
Cheryl L. Rock, RD, PhD
Griffin P. Rodgers, MD
John L. Rombeau, MD
Daniel I. Rosenthal, MD
Michael C. Rowbotham, MD
Robert H. Rubin, MD
Richard A. Rudick, MD
Hope S. Rugo, MD
Anil K. Rustgi, MD
Michael S. Saag, MD
R. Bradley Sack, MS, MD, ScD
Robert A. Salata, MD
Jane E. Salmon, MD
Jeffrey H. Samet, MA, MD, MPH
Jonathan M. Samet, MS, MD
Clifford B. Saper, MD, PhD
Fred R. Sattler, MD
Paul E. Sax, MD
David T. Scadden, MD
Andrew I. Schafer, MD
William Schaffner, MD
W. Michael Scheld, MD
Thomas D. Schiano, MD
R. B. Schiffer, MD
Stephen C. Schimpff, MD
Frank V. Schiødt, MD
David Schlossberg, MD
Thomas J. Schnitzer, MD, PhD
Alan D. Schreiber, MD
Steven Schroeder, MD
Lynn Schuchter, MD
Peter H. Schur, MD
Lawrence B. Schwartz, MD, PhD
Charles R. Scriver, MD, CM
Cynthia L. Sears, MD
Margretta R. Seashore, MD

Julian L. Seifter, MD
Carol E. Semrad, MD
F. John Service, MDCM, PhD
George M. Shaw, MD, PhD
Steven A. Shea, PhD
Robert S. Sherwin, MD
Robert E. Shope, MD
Jonad A. Shulman, MD
Marc Shuman, MD
Wilmer L. Sibbitt, Jr., MD
Michael S. Simberkoff, MD
David L. Simel, MD, MHS
Roger P. Simon, MD
Arthur S. Slutsky, MD
Eric J. Small, MD
Delia Smith West, PhD
P. Frederick Sparling, MD
Stephen A. Spector, MD
Allen M. Spiegel, MD
Sally P. Stabler, MD
Daniel Steinberg, MD, PhD
Theodore Steiner, MD
William F. Stenson, MD
David A. Stevens, MD
Dennis L. Stevens, MD, PhD
John H. Stone, MD, MPH
Stephen E. Straus, MD
Kingman P. Strohl, MD
Wadi N. Suki, MD
Maria J. Sunseri, MD
Roland W. Sutter, MD, MPH&TM
Morton N. Swartz, MD
Ronald S. Swerdloff, MD
Nicholas J. Talley, MD,PhD
Victor Tapson, MD
Ayalew Tefferi, MD
Paul S. Teirstein, MD
Margaret Tempero, MD
Robert Terkeltaub, MD
Pierre Théroux, MD
Charles Thornton, MD
C. Craig Tisher, MD
Galen B. Toews, MD
Nina E. Tolkff-Rubin, MD
John J. Treanor, MD
Gerard M. Turino, MD
Arthur C. Upton, MD
Ronald Victor, MD
Nicholas J. Vogelzang, MD
Julie M. Vose, MD
Bruce D. Walker, MD
Richard J. Wallace, Jr., MD
Edward E. Walsh, MD
Christina Wang, MD
Lynne Warner Stevenson, MD
Stephen I. Wasserman, MD
David D. Waters, MD
Steven E. Weinberger, Md
Myron L. Weisfeldt, MD
Peter F. Weller, MD
Michael J. Welsh, MD
Victoria P. Werth, MD
Sterling G. West, MD
Cornelia M. Weyand, MD, PhD
David P. White, MD
Richard J. Whitley, MD
Michael P. Whyte, MD
Fredrick M. Wigley, MD
C. Mel Wilcox, MD
Gerhard R. Wittich, MD
Joseph L. Witzum, MD
Raymond L. Woosley, MD, PhD
Albert W. Wu, MD, MPH
Joshua Wynne, MD, MBA, MPH
Joachim Yahalom, MD
Ernest Yoder, MD, PhD
Justin A. Zivin, MD, PhD
Kenneth S. Zuckerman, MD

《西氏内科学》第22版原著审校者

L. Arisz, MD, PhD
Masharip Atadzhanov, MD, PhD
Samy Azer, MD, PhD
Vincent Barba, MD
David L. Battinelli, MD
Richard V. Birtwhistle, MD
Jan C. C. Borleffs, MD, PhD
Mary L. Forsling, PhD, DSc
A. B. J. Groeneveld, MD, PhD
Alan A. Harris, MD
I. M. Hoepelman, MD
Harry Hollander, MD
Byron J. Hoogwerf, MD
William D. Kaehny, MD
C. G. M. Kallenberg, MD, PhD
Gregory Kane, MD
Kiyoshi Kurokawa, MD
Mitchell Lhara, MD
Gerald Logue, MD
Diana McNeill, MD
M. R. Moosa, MD
Catherine Popadiuk, MD
Jay Rosenfield, MD
Martin Schreiber, MD
Janet L. Seggie, MD
Ramesh M. Shah. MD
Peter Speelman, MD, PhD
Jos W. M. van der Meer, MD, PhD
James F. Wallace, MD



新版特点

描述症状和体征，以利准确治疗

章内标题层次一致，可迅速查得所需资料

归纳现有各种治疗选项

表 89-2

与硅接触有关的主要职业

磨工	石英粉工
铸工	石英铣工
玻璃制作	石工
陶瓷工	地表矿钻探工
采石工	井下矿工
喷砂工	

临床表现

接触煤矿粉尘的矿工，可以咳嗽、咯痰（反映工业性支气管炎）和呼吸困难（与肺功能障碍有关）而来就医，发生这些情况，可能是由于累及肺实质的进行性大块性纤维化，或与粉尘性气道病有关的通气功能迅速减低。单纯性煤工肺尘埃沉着病除典型放射线征外，无特异性临床征象；很多矿工虽有广泛性放射线征，但无症状，或只有轻度肺功能改变；有些人肺功能已明显障碍，放射线征则甚微或无。单纯性病变时，胸片主要为小结节性改变，以肺上带为主。网状影像亦可见到，以吸烟者较多。

进行性大块性纤维化伴有进行性呼吸困难和肺动脉高压，终至呼吸衰竭。胸片可见进行性大块性纤维化的典型结节，病肺常见收缩（主要在上叶），代偿性充气过度则多在下叶。结节可能形成腔洞，而有黑痰咳出（melanoptysis）。进行性大块性纤维化时，肺功能障碍明显，特别是有大结节存在时。气流受阻（FEV_1 及 FEV_1/FVC 减低）和限制性改变（TLC 下降）皆可发生。一次性呼吸的一氧化碳弥散量（DL_{co}）亦减低，还可能发生休息时低氧血症或运动时氧饱和度不足。有多发性外周性结节改变的矿工，应想到 Caplan 综合征；有类风湿性关节炎或虽无关节炎但循环中有类风湿因子的矿工，可能发生这种罕见综合征（第 286 章）。

诊断

煤工肺尘埃沉着病根据相关接触史和胸片典型改变即可作出诊断。可能为进行性大块性纤维化的病人，应考虑其他病因性肺肿块（包括肺癌）的可能。

治疗

煤工肺尘埃沉着病目前尚无有效治疗。肺功能不良者，应给予适当支持和康复处置。

预后

煤尘总接触量和单纯性肺尘埃沉着病进行性加重，可以预测进行性大块性纤维化的发生，而使发病率及总死亡率增加。单纯性肺尘埃沉着病本身不会使死亡率增高。

硅沉着病

定义

硅沉着病（silicosis）是与接触晶体硅有关的肺实质病，包括急性、快速性和慢性即经典性硅沉着病 3 型，临床表现及硅接触时间过程各不相同。急性硅沉着病时的肺泡充盈性病变是在重度接触后数年内发生的。快速型硅沉着病是在接触后 5～10 年内发生，临床表现与慢性硅沉着病相似，而后者是要经历较长潜伏期才会发生的。

病因

病原物晶体二氧化硅，地壳中大量存在，分布至广，工业用途极多，石英（quartz）就是最常见的一种。因此美国仍有大量（好几百万）工人仍在接触硅（表 89-2）。

流行病学

像其他肺尘埃沉着病一样，发病风险随接触时间和水平而增加。硅接触的危害性虽已认识很久，接触标准亦已颁行，但新病例甚至急性硅沉着病仍在发生，如近来在喷砂、土硅和钻探等业职工中即有报道。

病理

像煤工肺尘埃沉着病一样，慢性硅沉着病亦有单纯性和进行性大块性纤维化两型。最早出现的损害是含粉尘的巨噬细胞集结于细支气管和间壁周围以及胸膜下区。硅结节是由胶原构成的无细胞核心，外为巨噬细胞、淋巴细胞和成纤维细胞构成的包囊。硅结节亦可累及肺门淋巴结。硅结节融合形成进行性大块性纤维化损害，为致密透明化结缔组织块，炎症

常见主诉和疾病的诊疗途径

● 诊断试验

● 治疗

● 其他相关问题

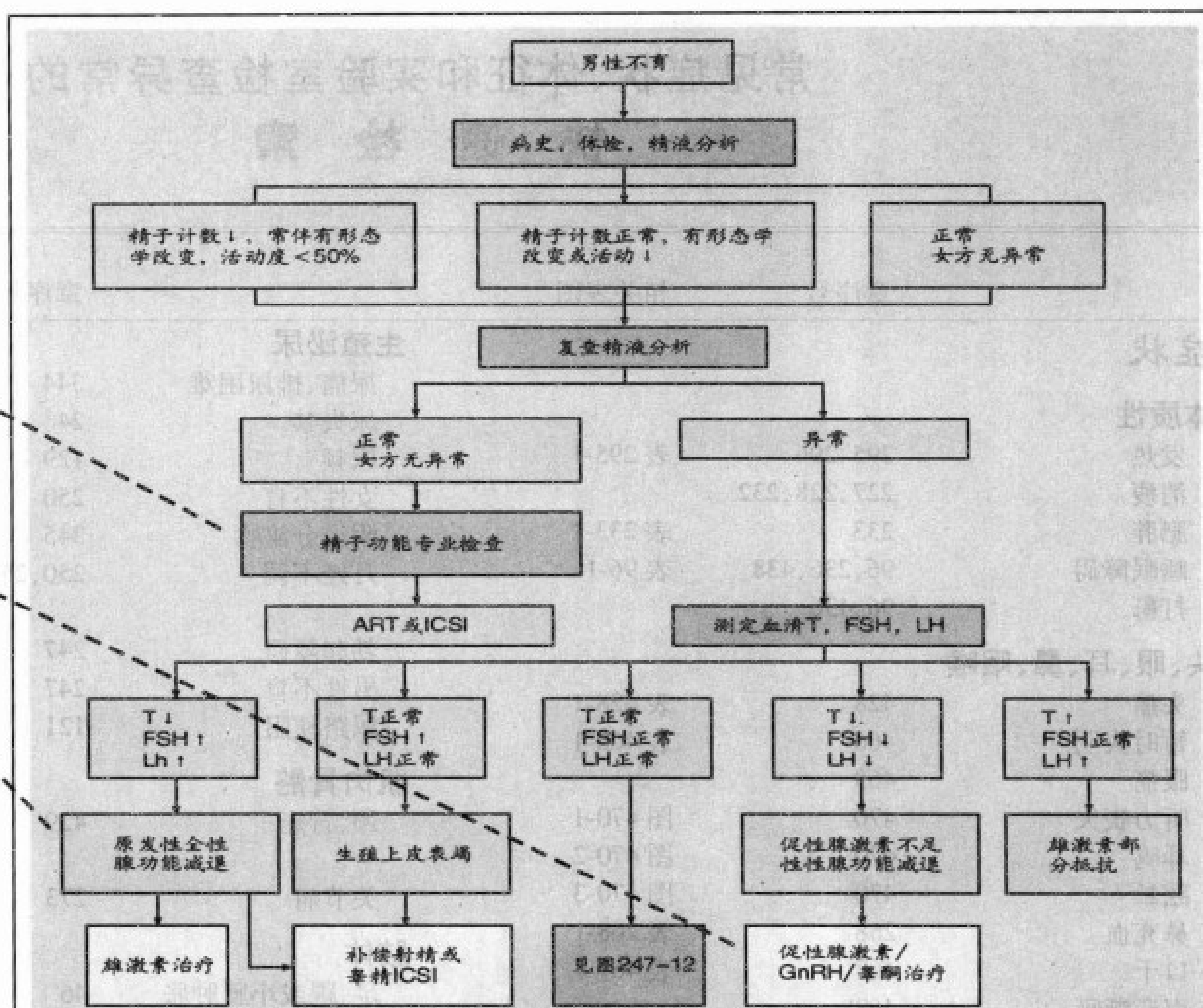


图247-11 男性不育的诊断和治疗途径。ART＝辅助生殖技术；FSH＝血清卵泡刺激素；GnRH＝促性腺激素释放激素；ICSI＝胞质内精子注射；LH＝血清黄体生成素；T＝睾酮。

40%。●-●从广义来说，预防谵妄需要通过系统性改变，使医生和护士提高对谵妄的认识水平和临床警觉性，改变能引起谵妄的医疗措施（如限制活动，应用安眠药，膀胱插管），建立能提高老人护理质量的体系（如老年病学专业评估，案例处理，临床途径，质量监督等）。

今后展望

预料今后利用神经影像技术、神经精神性检查和实验室检查标志物等的进一步研究，可望阐明谵妄在构成不可逆性认知障碍中的作用，提高对谵妄的处理水平。

❶A 级论证文献，强调循证原则，达到最为经济合理的治疗

A 级论证文献

●Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med, 1999, 340: 669 – 676.
多种干预措施预防住院老年病人的谵妄。

●Marcantonio FR, Flacker JM, Wright RJ et al. Resnik NM: Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. J Am Geriatr Soc, 2001, 49: 516 – 522.
减少髋骨骨折后谵妄的随机试验。

●Britton A, Russell R. Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with chronic cognitive impairment. Cochrane Review. The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2003.
多学科组谵妄干预用于慢性认知障碍病人。

精心挑选的阅读资料，获取更多信息

推荐阅读

Carnes M, Howell T, Rosenberg M, et al. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. J Am Geriatr Soc, 2003, 51: 234 – 239.
作者等的研究证明医生们对谵妄的药物治疗方法差异很大，但都缺乏有力的临床依据。

常见症状、体征和实验室检查异常的快速检索

症状

	章序号	相关表图
体质性		
发热	295,296	表 295-1
消瘦	227,228,232	
肥胖	233	表 233-1
睡眠障碍	96,236,438	表 96-1
打鼾	96,436	
头、眼、耳、鼻、咽喉		
头痛	428	表 428-1
暂时失明	466	表 466-1
眼痛	465	
听力丧失	470	图 470-1
耳鸣	470	图 470-2
眩晕	470	图 470-3
鼻充血	268	表 268-1
口干	467	表 467-7
声音嘶哑	468	
嗅觉、味觉缺失	469	表 469-1
心肺		
胸痛	46	表 46-2
呼吸急促	46,81	图 46-1,图 81-1
心悸	46,58	表 46-3,表 58-2
头昏	46,470	表 58-2,表 470-1
晕厥	58,435	表 58-2,表 435-1
心脏停搏	60	表 60-2,图 60-5
咳嗽	81	
咯血	81	
胃肠		
恶心、呕吐	130	
吞咽困难	136	
呕血	133,156	表 133-1,图 133-3,图 156-2
烧心或消化不良	135,136	图 135-2,图 136-3
腹痛		
急性	130,143	
慢性	135	图 135-1
腹泻	141	图 141-2,图 141-3,图 141-8,图 141-9,图 141-10
黑便	133	表 133-4,图 133-4
便秘	134	图 134-4
大便失禁	147	图 147-3
生殖泌尿		
尿痛、排尿困难	344	
尿失禁	24	图 24-1
尿频	129	
女性不育	250	表 250-7
阴道分泌物	345	
月经不调	250,256	图 250-8,表 250-5,表 250-6
勃起障碍	247	
男性不育	247	图 247-10,图 247-11
尿路梗阻	121	表 121-31,图 121-2
肌肉骨骼		
颈、背痛	429	表 429-1,表 429-2,表 428-4,表 429-5
关节痛	273	表 273-2
肢体		
足、踝或小腿肿胀	46	图 46-6
跛行	76	图 76-2
神经		
无力	423,463,464	表 423-1,表 461-2
感觉缺失	表 461,462	表 461-8,表 461-9 表 461-10
步态失常	423	表 423-2
记忆缺失	433	表 433-6,表 433-7
体表		
异常出血	162	表 162-1
皮疹	472	表 472-1,图 472-1
多毛症	255	图 255-1,表 255-1

体征

	章序号	相关表图
生命体征		
发热	295,296	表 295-1
体温过低	105	表 105-4
心动过速或过缓	50,58,59	
高血压	63	表 63-4
低血压或休克	102	图 102-1
呼吸改变	83,99	表 83-1,表 99-2
颈		
淋巴结病	164	表 164-1,表 164-2,表 164-5
甲状腺结节	239	图 239-5
甲状腺肿大	239	图 239-4

	章序号	相关表图
头、眼、耳、鼻、咽喉		
红眼	465	表 465-4
瞳孔扩大	466	图 466-3
斜视	466	图 466-4
黄疸	149	图 149-2
耳炎	468	表 468-1
鼻窦炎	268	
口腔溃疡	467	表 467-1,表 467-3,表 467-4
乳腺		
乳腺肿块	204	
肺		
喘鸣	84	表 84-2
心脏		
心脏杂音或附加音	46	图 46-4,表 46-6
颈静脉充盈	46	表 46-5
颈动脉搏动异常	46	图 46-3
腹部		
肝大	148	
脾大	164	表 164-6,表 164-8
急腹症	143	
腹胀或腹水	148,156	
直肠出血、大便隐血阳性	133,200	图 133-4
生殖泌尿		
阴囊肿块	206	
阴道分泌物	345	
肌肉骨骼		
单关节炎	273	
多关节炎	273	
肢体		
水肿	46	图 46-6
发绀	46	
杵状变	46	
神经		
谵妄或意识状态改变	26	图 26-1
精神障碍	426	表 426-1,表 426-3,表 426-4,表 426-5,表 426-7,表 428-8,表 426-9
昏迷	436	表 436-1

常见实验室检查异常

	章序号	相关表图
血液、尿液分析		
贫血	160	图 160-1
红细胞增多	176	图 176-1
白细胞减少	163	图 163-2
白细胞增多	163	图 163-9
中性粒细胞减少及发热	163	表 163-5
血小板增多	183	图 183-3
血小板减少	177	图 177-2
尿液分析	110	图 110-2,图 110-3,图 110-7,图 110-8,图 110-9,图 110-10,表 110- 4
化学		
PT 或 PTT 延长	162	图 162-3,图 162-4
肝酶异常	149	图 149-3,图 149-4
BUN、肌酐增高		
急性	116	表 116-1,表 116-2,表 116-5
慢性	117	表 117-1
血糖增高	243	图 243-2,表 243-1
血糖减低	243	图 243-2,表 243-1
电解质紊乱	112	表 112-10,表 112-11,表 112-12,表 112-13
酸碱平衡紊乱	113	表 113-1,表 113-2,表 113-3,表 113-4,表 113-5
胸部 X 线片、ECG		
心脏扩大	49,51	图 51-6
肺充血	49,99	表 49-5
间质性肺疾病	88	表 88-1,表 88-2
孤立性肺结节	81	图 81-2
ECG 异常	50	图 50-5,图 50-6

BUN = 尿素氮;ECG = 心电图;PT = 凝血酶原时间;PTT = 部分凝血激酶时间。

西氏内科学

第22版

上

总 目 录

上

卷 I 医学的社会和伦理学问题 (1)
卷 II 检查和处理原则 (27)
卷 III 预防和环境医学 (65)
卷 IV 衰老和老年医学 (153)
卷 V 临床药物学 (189)
卷 VI 遗传学 (273)
卷 VII 免疫和炎症原理 (323)
卷 VIII 心血管疾病 (373)
卷 IX 呼吸系统 (741)
卷 X 重症监护医学 (885)
卷 XI 肾脏和生殖泌尿系统疾病 (987)

中

卷 XII 胃肠疾病 (1181)
卷 XIII 肝脏、胆囊和胆管疾病 (1353)
卷 XIV 血液病 (1451)
卷 XV 肿瘤学 (1683)
卷 XVI 代谢病 (1917)
卷 XVII 营养性疾病 (2001)
卷 XVIII 内分泌疾病 (2061)
卷 XIX 妇女保健 (2263)
卷 XX 骨和骨矿物质代谢病 (2345)
卷 XXI 变应和临床免疫学 (2419)

下

卷 XXII 风湿病 (2473)
卷 XXIII 传染病 (2633)
卷 XXIV HIV 与获得性免疫缺陷综合征 (3305)
卷 XXV 神经病学 (3401)
卷 XXVI 眼耳鼻喉病 (3727)
卷 XXVII 皮肤病 (3783)
卷 XXVIII 实验室检查参照区间和参照值 (3841)

上 册 目 录

卷 Ⅰ　医学的社会和伦理学问题

第 1 章　医学、病人和医学专业概述：医学是一门博爱而人道的职业 (3)
医学概说 (3)
怎样对待病人 (4)
怎样对待医学专业 (7)
第 2 章　医学实践中的生物伦理学问题 (9)
医患关系：知情同意 (10)
中止医疗干预 (11)
协助自杀和无痛苦死亡 (13)
经济利益的冲突 (14)
今后展望 (15)
第 3 章　临终关怀：病人及其家属 (17)
与临终病人的谈话 (17)
姑息治疗和临终关怀 (22)
临终治疗的辛苦和酬劳 (22)
第 4 章　医学中的社会和经济问题 (24)
社会问题 (24)
医疗保健中的经济问题 (25)

卷 Ⅱ　检查和处理原则

第 5 章　接待病人：病史和体检 (29)
概说 (29)
病史 (30)
体检 (31)
检查小结 (36)
今后展望 (36)
第 6 章　临床决策资料的解释 (38)
是否应开出化验单？ (38)
什么试验是最好的试验？ (42)
选择策略 (42)
第 7 章　诊断性影像检查的应用和局限性 (46)
放射影像技术 (46)
影像检查运用原则 (47)
常见临床情况的影像检查 (49)
数字影像存储和远程放射学 (51)
第 8 章　转归评估原则 (53)
定义 (53)
转归评估的重要性 (53)
健康转归的类型 (54)
测量标准 (54)
患者评估的转归 (55)
成本研究 (56)
研究设计 (57)
数据资源 (59)
难题 (59)
第 9 章　统计的应用 (61)
描述统计学 (61)
假设检验 (61)
统计显著性检验 (63)
多变量方法 (63)

卷 Ⅲ　预防和环境医学

第 10 章　预防保健原理 (67)
预防策略 (67)
临床预防服务 (68)
第 11 章　定期健康检查 (71)
病史 (71)
筛查早期疾病和无症状危险因素 (71)
行为干预 (74)
免疫接种 (74)

化学预防问题 (75)
质量测定和提高 (75)
今后展望 (75)
第 12 章 营养对健康和疾病的影响 (77)
新老例证 (77)
营养对发病率和死亡率的影响 (77)
调整膳食的依据 (80)
今后展望 (83)
第 13 章 体力活动 (85)
定义 (85)
流行病学 (85)
体力活动的健康效益 (85)
健康风险 (87)
内科检查 (87)
检测和咨询 (87)
第 14 章 吸烟与健康 (89)
流行病学 (89)
烟草的有害成分 (89)
烟瘾 (89)
烟草相关疾病 (90)
无烟烟草对健康的危害 (92)
被动吸烟 (92)
戒烟的好处 (93)
烟瘾的处理 (93)
第 15 章 暴力与损伤 (95)
定义 (95)
流行病学 (95)
损伤的长期趋势 (97)
减少损伤的方法 (97)
对临床工作的启示 (98)
今后展望 (99)
第 16 章 免疫法 (101)
免疫法的一般特征 (101)
免疫生物制品各论 (108)
主要用于国际旅行者的疫苗 (112)
疫苗在可能发生的恐怖袭击中的应用 (113)
其他疫苗 (113)
今后展望 (114)
第 17 章 酗酒和酒精依赖性 (115)
定义 (115)
流行病学 (115)
病理生理 (116)
临床表现 (117)
诊断 (120)
预防和治疗 (122)
预后 (124)
今后展望 (124)
第 18 章 职业和环境医学原理 (126)
诊断 (126)
职业和环境史 (127)
第 19 章 放射性损伤 (131)
电离辐射 (131)
非电离辐射 (137)
第 20 章 慢性中毒:痕量金属及其他 (141)
定义 (141)
铅 (141)
汞 (144)
砷 (145)
常与血透析有关的痕量元素中毒 (146)
镉 (147)
镍 (148)
铊 (148)
硒 (149)
其他有毒性的金属 (150)

卷 Ⅳ 衰老和老年医学

第 21 章 衰老的流行病学和社会意义 (155)
人口剧变:向老龄社会的过渡 (155)
老人健康状态的改变 (155)
老人死亡的多种原因 (156)
患病频率随年龄的增长而增加 (156)
老年病的开始 (157)
为什么老年病人是不同的 (157)
今后展望 (159)
第 22 章 衰老生物学 (160)
从生命过程认识衰老 (160)
衰老的生物进化理论为衰老原因作出满意解释 (160)
避开自然选择力的基因作用类型 (161)
环境激起的滞育和热量限制能使不同生物的寿命增加 (162)
人类早老样突变 (162)

小结 (163)
第23章 衰老的常见临床后果 (164)
衰老的流行病学和病理学 (164)
衰老过程产生的各种改变 (164)
衰老对特定脏器和系统的影响 (165)
第24章 尿失禁 (172)
定义和论述范围 (172)
发生机制 (172)
临床表现 (172)
诊断 (173)
治疗 (175)
预防 (175)
今后展望 (175)
第25章 衰老的神经心理改变 (177)
概述 (177)
精神状态的检查 (178)
功能评估 (178)
老年病人中的药物精神性效应 (179)
今后展望 (180)
第26章 老年病人的谵妄和其他意识状态类问题 (182)
老年病人意识状态改变的检查 (182)
谵妄 (182)

卷 V　临床药物学

第27章 药物治疗原则 (191)
药动学原理 (191)
药动学原理的应用 (194)
剂量依赖性药动学 (196)
监测药物浓度以指导治疗 (196)
按疾病调整药物剂量 (198)
药物过量的处置 (199)
老人用药 (199)
药物相互作用 (200)
药物不良反应 (202)
第28章 药物变态反应 (209)
流行病学与病因学 (209)
病理机制 (209)
分类 (210)
诊断 (210)
处理 (211)
预防 (212)
药物变态反应各论 (212)
第29章 疼痛 (215)
疼痛机制及其临床意义 (215)
疼痛病人的治疗方法 (218)
疼痛的治疗 (219)
未来展望 (224)
第30章 药物滥用和依赖性 (225)
定义 (225)
病因 (225)
药物滥用:海洛因和其他阿片类 (226)
阿片类处方 (228)
药物滥用:可卡因及其他精神刺激剂 (229)
药物滥用:大麻类 (230)
药物滥用:LSD及其他致幻剂 (231)
药物滥用:苯二氮䓬类及其他镇静剂 (232)
新滥用药:俱乐部药 (232)
药物滥用的治疗和预防复发 (233)
今后展望 (234)
第31章 糖皮质激素与炎症性疾病 (235)
药理学 (235)
作用机制 (235)
糖皮质激素类的临床应用 (237)
糖皮质激素治疗的并发症 (239)
第32章 前列腺素、阿司匹林及有关化合物 (240)
环氧合酶通路 (240)
血栓烷 A_2 (241)
环氧合酶抑制剂 (245)
第33章 抗血栓形成疗法 (250)
口服抗凝剂 (250)
血小板活性药物 (252)
肝素和低分子量肝素 (256)
纤维蛋白溶解剂 (257)
新抗凝剂 (258)
冠状动脉病 (258)
末梢动脉闭塞病 (259)
脑血管病 (260)
静脉血栓栓塞症 (260)
心房颤动 (261)
机械和生物人造瓣膜 (261)
瓣膜性心脏病 (262)

感染性心内膜炎 (262)
非细菌性血栓性心内膜炎 (262)
第 34 章 补充和另类医学 (265)
定义和门类 (265)
补充和另类医学的要求与应用 (266)
临床方法 (267)
风险 (267)
寻求证据 (267)
失败的疗法 (268)
可行方法 (268)
鼓励疗法 (269)
前景 (270)
今后展望 (270)

卷 Ⅵ 遗传学

第 35 章 遗传学原理:遗传对健康和疾病的影响概述 (275)
遗传与疾病 (275)
结论 (279)
第 36 章 遗传风险评估 (280)
利用遗传测试进行遗传风险评估 (280)
根据种族背景评估遗传风险 (283)
根据家族史评估遗传风险 (284)
生育计划和出生前诊断 (286)
第 37 章 先天代谢缺陷 (288)
第 38 章 单基因和染色体病 (297)
单基因病 (297)
染色体病 (301)
第 39 章 常见病的遗传基础 (308)
遗传率:疾病风险中的遗传变异 (308)
杂合性:基因组序列的遗传差异 (309)
单基因和多基因性疾病 (310)
常见病的单基因形式 (311)
常见病遗传结构模型 (311)
关联研究 (312)
常见病遗传因素的鉴定困难 (312)
未来方向 (313)
第 40 章 基因疗法 (314)
基因疗法的概念 (314)
临床范畴 (315)
基因发送对策 (315)
在某些疾病中的应用 (317)
今后展望 (320)

卷 Ⅶ 免疫和炎症原理

第 41 章 天然和调适性免疫系统 (325)
免疫系统的一般原理 (325)
白细胞迁移和定居 (326)
天然免疫系统 (326)
调适性免疫系统 (330)
第 42 章 主要组织相容性复合体与疾病易感性 (339)
HLA 分子结构和功能 (340)
HLA 多态性 (342)
抗原结合沟和肽基元 (343)
HLA 分子的表达和配置 (344)
连锁不平衡 (344)
HLA 相关性疾病易感性的分子含义 (345)
HLA 与疾病相关性的解释 (345)
诊断考虑 (346)
第 43 章 免疫性组织损伤的发生机制 (348)
效应机制 (348)
超敏反应 (349)
第 44 章 炎症和组织修复机制 (354)
炎症反应的启动 (354)
组织损害介质 (354)
结论 (362)
第 45 章 健康和疾病时的补体 (364)
历史展望 (364)
补体激活 (365)
补体抑制剂 (369)
今后展望 (372)

卷 Ⅷ 心血管疾病

第 46 章 接待可能有心血管病的病人 (375)
提示心血管症状的病史 (375)
检查和发现心血管体征 (379)
小结 (385)
第 47 章 心血管病的流行病学 (387)
心血管病类型 (387)
心血管病的重要性 (387)
心血管病的自然历程 (388)
心血管病的危险因素 (388)
亚临床性心血管病 (392)
今后展望 (392)
第 48 章 心功能和循环调控 (394)
心脏解剖 (394)
心肌生理学 (394)
第 49 章 心脏放射学 (403)
放射解剖学 (403)
心脏大小 (403)
心腔增大 (405)
钙化 (408)
心包积液 (410)
肺血管 (411)
第 50 章 心电图 (412)
导联系统 (412)
心脏细胞的电生理学 (413)
正常心电图 (415)
心电图分析步骤 (416)
第 51 章 超声心动图 (420)
物理学原理 (420)
超声心动影像和测量 (421)
临床应用 (421)
今后展望 (426)
第 52 章 核心脏病学和计算机断层扫描 (428)
核心脏病学 (428)
心肌灌注显像 (428)
心室功能的影像检查 (432)
CT 用于冠状动脉钙化的检查和定量 (433)
常规计算机断层扫描 (433)
第 53 章 心血管磁共振成像 (435)
胸主动脉和大血管 (435)
心脏肿瘤和团块 (436)
心包和心包积液 (436)
先天性心脏病 (436)
心室容积与肿块的定量检查 (437)
心肌病 (437)
冠状动脉病 (437)
MRI 用于心脏病人的特殊考虑 (437)
今后展望 (438)
第 54 章 心导管检查和血管造影术 (439)
适应证 (439)
禁忌证和风险 (439)
技术 (439)
进入血管 (440)
右心插管 (440)
左心插管 (440)
血流动力学评估 (440)
心血管造影 (443)
今后展望 (444)
第 55 章 心衰的病理生理和诊断 (445)
心力衰竭 (445)
心衰综合征 (448)
心衰的临床表现 (449)
可能为心衰病人的检查 (451)
心衰病人的检查和随访 (454)
第 56 章 心衰的处理和预后 (457)
心衰病人的接待 (457)
心衰的预防 (459)
心衰的门诊治疗 (460)
因心衰住院病人的治疗 (468)
第 57 章 电生理原理 (474)
心脏电生理学 (474)
快速型心律失常的发生机制 (477)
缓慢型心律失常的发生机制 (479)
第 58 章 电生理诊断技术 (480)
心电图 (480)
电生理检查 (482)
激活顺序标测 (483)
倾斜试验 (483)
心悸、头昏和晕厥的诊断途径 (484)
神经心源性晕厥的治疗 (485)
第 59 章 室上性心律失常 (487)
快速型心律失常 (487)
缓慢型心律失常 (494)

今后展望 (498)
第 60 章　室性心律失常和猝死 (499)
室性期前复波 (499)
并行收缩 (500)
加速性心室自主心律 (500)
室性心动过速 (501)
心室扑动和颤动 (505)
心源性猝死 (505)
今后展望 (510)
第 61 章　电生理性干预和手术 (512)
起搏器 (512)
经胸心脏电复律和除颤 (514)
埋藏式心脏电复律、除颤器 (515)
射频导管消融 (516)
心律失常手术 (517)
第 62 章　抗心律失常药 (519)
抗心律失常药的分类 (519)
药物 (521)
β 受体拮抗剂 (524)
钙通道阻滞剂 (526)
第 63 章　动脉高血压 (528)
定义 (528)
流行病学 (528)
高血压发生机制 (530)
临床表现 (531)
高血压的初步检查 (531)
原发性高血压的预防和治疗 (537)
调整生活方式 (537)
药物疗法 (538)
第 64 章　肺动脉高压 (553)
定义 (553)
流行病学 (553)
遗传学 (554)
病理和病理生理 (555)
临床表现 (557)
诊断评估 (558)
治疗 (560)
今后展望 (562)
第 65 章　成人先天性心脏病 (564)
一般原则 (564)
定义 (564)
病因 (564)
发病率和流行情况 (565)
病人接待 (565)
单纯性损害各论 (568)
左和右心室流出道的孤立性梗阻性损害 (572)
特异性复杂损害 (575)
血管畸形 (578)
心脏位置异常 (578)
具体问题 (579)
第 66 章　动脉粥样硬化、血栓形成与血管生物学 (581)
冠状动脉粥样硬化和血栓形成的形态学特征 (581)
冠状动脉粥样硬化和血栓形成的血管生物学 (583)
危险因素的血管生物学 (585)
病理和临床表现 (587)
血管生物学与预防途径 (588)
第 67 章　心绞痛 (589)
定义 (589)
病因 (590)
病理生理 (590)
临床表现 (591)
诊断 (593)
风险分析 (596)
第 68 章　急性冠状动脉综合征:不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高的心肌梗死 (606)
定义和流行病学 (606)
分类 (606)
病理 (607)
临床表现 (608)
诊断 (611)
预防和治疗 (614)
预后 (618)
第 69 章　ST 段抬高的心肌梗死和心肌梗死并发症 (620)
定义 (620)
发病率和影响 (620)
病理生理和病理 (620)
临床表现 (621)
诊断检查 (622)
治疗 (626)
并发症及其治疗 (634)
心肌梗死后风险评估 (638)
二级预防、病人教育和康复 (639)

第 70 章　经皮冠状动脉介入治疗 (643)
机制和技术考虑 (643)
经皮穿刺冠状动脉腔内成形术的完成和并发症 (644)
病人选择 (644)
再狭窄 (646)
今后展望 (647)
第 71 章　冠状动脉疾病的手术治疗 (649)
冠状动脉移植术 (649)
围手术期风险 (650)
晚期转归 (650)
搭桥手术的适应证 (650)
并存心脏病 (652)
冠状动脉搭桥手术还是经皮冠状动脉介入治疗 (652)
第 72 章　瓣膜性心脏病 (654)
主动脉瓣狭窄 (654)
二尖瓣狭窄 (659)
二尖瓣关闭不全 (661)
二尖瓣脱垂 (664)
主动脉瓣反流 (665)
三尖瓣反流 (667)
肺动脉瓣狭窄 (668)
瓣膜置换病人的手术后处理 (668)
第 73 章　心肌病 (670)
扩张型心肌病 (670)
限制型心肌病 (679)
肥厚型心肌病 (679)
第 74 章　心包病 (688)
正常心包解剖和功能 (688)
急性心包炎 (688)
心包积液 (690)
缩窄性心包炎 (693)
渗出性－缩窄性心包炎 (695)
今后展望 (695)
第 75 章　主动脉病 (696)
主动脉瘤 (696)
主动脉夹层形成 (698)
主动脉壁内血肿 (700)
TAKAYASU 动脉炎 (700)
巨细胞动脉炎 (701)
第 76 章　末梢动脉粥样硬化性疾病 (703)
定义 (703)
流行病学 (703)
病理生理 (703)
临床表现 (704)
诊断 (705)
治疗 (707)
急性动脉性缺血 (710)
预后 (711)
第 77 章　其他末梢动脉病 (713)
网状青斑 (713)
粥样硬化性栓塞 (713)
血栓闭塞性脉管炎 (715)
血管痉挛病和外界温度改变有关的血管病 (716)
第 78 章　末梢静脉病 (721)
病因和发病机制 (721)
临床表现 (721)
鉴别诊断 (722)
静脉血栓形成的预防 (723)
治疗 (724)
长期治疗 (727)
复发性静脉血栓形成 (727)
第 79 章　心脏肿瘤、创伤和系统性疾病 (729)
心脏肿瘤 (729)
心脏创伤 (730)
系统性疾病对心脏的侵害 (731)
第 80 章　心脏移植 (734)
心脏移植受体 (734)
心脏供体 (735)
移植操作 (736)
移植后医疗 (736)
移植后生活 (739)
心肺移植 (739)

卷 IX　呼吸系统

第 81 章　呼吸系统疾病的诊疗途径 (743)
病史 (743)
查体 (743)
血气分析和肺功能检查 (744)
肺内损害的放射诊断技术 (744)
肺的介入性诊断技术 (745)

肺病的临床表现 (745)

第82章 呼吸结构和功能 (748)

呼吸道结构 (748)

细胞结构 (751)

肺功能评估 (751)

第83章 呼吸控制障碍 (755)

正常呼吸控制系统 (755)

呼吸控制失常 (756)

治疗 (757)

第84章 哮喘 (759)

定义 (759)

流行病学和统计 (759)

病理和发病机制 (759)

临床表现 (761)

诊断 (763)

预防和治疗 (764)

预后 (768)

第85章 慢性阻塞性肺病 (770)

定义 (770)

流行病学 (770)

发病机制 (771)

临床表现 (772)

诊断 (773)

查体 (773)

鉴别诊断 (774)

临床检查 (774)

治疗 (774)

预后 (778)

第86章 囊状纤维变性 (780)

定义 (780)

历史回顾 (780)

发病机制和病理 (780)

临床表现 (782)

诊断 (783)

病程经过 (784)

治疗 (784)

预后 (785)

第87章 支气管扩张和局限性气道或肺实质病 (787)

支气管扩张 (787)

先天性肺囊肿病 (791)

第88章 间质性肺疾病 (794)

概述 (794)

流行病学 (794)

发病机制 (794)

诊断 (795)

原发性肺病 (799)

与系统性风湿症有关的间质性肺疾病 (801)

药物性间质性肺疾病 (804)

与环境和职业有关的间质性肺疾病 (805)

与肺血管炎有关的间质性肺疾病 (806)

遗传性疾病 (807)

第89章 职业性肺病 (809)

疑为职业性间质性肺疾病者的检查 (810)

肺尘埃沉着病 (812)

第90章 肺的理化和吸入性损伤 (817)

肺的理化损伤 (817)

吸入性损伤 (821)

气压改变所致疾病 (826)

第91章 结节病 (830)

定义 (830)

流行病学 (830)

病理和发病机制 (830)

临床表现 (831)

诊断 (832)

治疗 (834)

天然病程及预后 (834)

今后展望 (835)

第92章 肺炎总论 (836)

感染机制 (836)

临床表现 (836)

诊断 (837)

肺炎的预防 (839)

治疗 (840)

第93章 肺脓肿 (844)

定义 (844)

流行病学 (844)

病原 (844)

发病率和患病率 (845)

发病机制 (845)

临床表现 (845)

诊断 (845)

治疗 (846)

预防 (847)

预后 (847)

第94章 肺栓塞 (848)

定义 (848)

发生率 (848)

病理生理 (848)
病理 (849)
临床表现 (849)
诊断 (849)
治疗 (853)
慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (856)
预后 (856)
预防 (856)
非血栓性肺栓子 (857)
第 95 章 膈、胸壁、胸膜和纵隔疾病 (860)
膈 (860)
胸壁 (861)
胸膜 (862)
纵隔 (868)
第 96 章 阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气综合征 (872)
定义 (872)
病因 (872)
发病率和患病率 (872)
流行病学 (872)
发生机制 (873)
临床表现 (873)
诊断 (874)
鉴别诊断 (875)
治疗 (875)
预后 (877)
预防 (877)
第 97 章 肺病的手术治疗 (879)
肺移植 (879)
肺容积缩减术 (882)
胸腔镜和视频辅助胸腔手术 (883)

卷 X 重症监护医学

第 98 章 在重症监护病房接诊患者的方法 (887)
重症监护医学的特点 (887)
重症监护病房的特性 (887)
接诊危重患者的方法 (887)
危重患者的预后 (888)
重症监护医学中的伦理学问题 (889)
第 99 章 急性呼吸衰竭 (891)
定义 (891)
低氧血症的发生机制 (892)
诊断 (894)
治疗 (897)
第 100 章 重症监护病房的呼吸监控 (905)
呼吸 (905)
对通气的评估 (905)
动脉氧合状态的评估 (909)
评估氧的运输和利用 (910)
第 101 章 重症监护病房的通气机管理 (913)
机械通气 (913)
呼气终末正压 (918)
气管插管 (919)
插管停止 (920)
第 102 章 休克的基本概念 (921)
分类 (921)
发病机制和病理生理 (922)
代偿机制 (925)
多器官功能障碍综合征 (926)
休克类型 (927)
休克的临床治疗途径 (930)
休克的处理和治疗 (931)
第 103 章 心源性休克 (933)
定义 (933)
病因学 (933)
发病率和流行病学 (934)
发病机制 (934)
临床表现和评估 (936)
治疗 (937)
预后 (939)
第 104 章 与脓毒症有关的休克 (941)
发病率和流行学 (941)
病原学 (941)
定义 (941)
发病机制 (942)
心血管功能障碍 (945)
临床表现和诊断评估 (946)
治疗 (947)
第 105 章 热和冷所致疾病 (950)
体温稳态 (950)
体温过高综合征 (950)
体温过低综合征 (952)

第106章　急性中毒 (954)
病史 (954)
查体 (954)
特异性毒素 (958)
诊断性检查 (961)
治疗 (962)
第107章　电损伤 (969)
流行病学 (969)
病理生理 (969)
临床表现和诊断 (969)
治疗 (970)
雷电伤 (971)
预后 (971)
第108章　外伤和烧伤医疗的内科方面 (972)
外　伤 (972)
流行病学 (972)
外伤机制 (972)
外伤的病理生理 (972)
检查和治疗 (974)
烧　伤 (977)
流行病学 (977)
皮肤的解剖和功能 (978)
治疗 (978)
第109章　横纹肌溶解 (983)
临床表现 (983)
治疗 (985)

卷 XI　肾脏和生殖泌尿系统疾病

第110章　肾病患者的诊疗途径 (989)
临床检查 (989)
尿液评估 (990)
尿液分析 (991)
肾功能检查 (993)
肾病的血清学和尿液检查 (994)
生殖泌尿系统的影像检查 (995)
肾脏主要综合征 (997)
肾活检对肾病的评估 (999)
第111章　肾的组织结构和功能 (1001)
发育 (1001)
大体解剖 (1001)
肾单位 (1001)
结构 (1002)
血管组织 (1002)
肾小球 (1003)
球旁器 (1005)
近端肾小管 (1005)
肾袢(HENLE 袢)细支 (1006)
远端肾小管 (1007)
连接小管 (1008)
集合管 (1008)
正常肾单位功能组合 (1010)
第112章　液体和电解质 (1012)
容量失常 (1012)
生理考虑 (1012)
液体区间转移的调节 (1012)
液体平衡的保护 (1013)
容量缺失 (1014)
无液体外失的循环障碍 (1017)
容量过多 (1018)
渗透压紊乱 (1021)
生理考虑 (1021)
低渗性病变 (1023)
高渗性病变 (1028)
钾平衡紊乱 (1030)
生理考虑 (1030)
血钾减低和钾缺失 (1031)
血钾增高和钾过多 (1033)
第113章　酸碱平衡紊乱 (1039)
正常酸碱生理学 (1039)
酸碱平衡紊乱的界定 (1043)
代偿性改变 (1043)
调适 (1043)
代谢性酸中毒 (1044)
代谢性碱中毒 (1049)
呼吸性酸中毒 (1053)
呼吸性碱中毒 (1054)
第114章　磷缺乏和低磷酸盐血症 (1057)
正常磷代谢 (1057)
低磷酸盐血症 (1057)
临床表现 (1059)
处理 (1059)
第115章　镁代谢紊乱 (1061)
正常镁代谢 (1061)
镁缺失 (1061)

临床表现 (1062)
诊断和治疗 (1062)
血镁增高 (1062)
治疗 (1063)
第116章 急性肾衰竭 (1064)
问题的性质 (1064)
诊断的系统步骤 (1064)
临床表现 (1068)
治疗 (1069)
预防 (1070)
第117章 慢性肾衰竭 (1072)
定义和流行病学 (1072)
病因 (1072)
临床表现 (1074)
慢性肾衰竭的病理生理 (1074)
尿毒综合征的病理生理 (1076)
鉴别诊断 (1078)
诊断 (1078)
治疗 (1079)
第118章 不可逆性肾衰竭的治疗 (1083)
血液透析 (1083)
血液透析机 (1084)
腹膜透析 (1088)
并发症 (1089)
肾移植 (1090)
第119章 肾小球病 (1097)
总论 (1097)
肾病综合征 (1098)
急性肾小球肾炎 (1101)
无症状性尿改变 (1104)
系统性疾病时的肾小球病 (1105)
第120章 小管间质病和中毒性肾病 (1109)
小管间质病概况 (1109)
急性小管间质病 (1111)
慢性小管间质病 (1112)
中毒性肾病 (1116)
第121章 尿路梗阻性疾病 (1118)
发生率 (1118)
病因 (1118)
病理和病理生理 (1118)
临床表现 (1120)
鉴别诊断 (1121)
诊断途径 (1121)
治疗 (1123)
预后 (1124)
第122章 特异性肾小管病 (1125)
近端肾小管功能紊乱 (1125)
肾袢粗升支功能失常 (1130)
远端肾单位功能失常 (1131)
第123章 糖尿病与肾 (1134)
糖尿病肾病的流行病学 (1134)
糖尿病肾病的病理 (1134)
临床表现 (1135)
其他肾脏并发症 (1136)
糖尿病肾病的预防 (1136)
隐性(Ⅱ期)和显性(Ⅲ期)糖尿病肾病的治疗 (1136)
第124章 肾血管病 (1139)
动脉 (1139)
小动脉和微血管组织 (1143)
肾静脉 (1146)
第125章 遗传性慢性肾病:肾小球基膜病 (1148)
ALPORT综合征 (1148)
甲髌综合征 (1149)
家族性良性血尿 (1150)
第126章 肾结石 (1151)
流行病学 (1151)
一般临床考虑 (1151)
肾结石发生机制 (1153)
草酸钙和磷灰石结石的发生机制 (1154)
治疗 (1157)
第127章 肾囊肿病 (1161)
定义和流行病学 (1161)
囊肿形成机制 (1161)
常染色体显性多囊肾病 (1162)
常染色体隐性多囊肾病 (1166)
获得性肾囊肿病 (1167)
髓质及其他肾囊肿病 (1167)
今后展望 (1168)
第128章 尿路畸形 (1169)
肾和尿路发育 (1169)
肾实质畸形 (1169)
肾和输尿管畸形 (1171)
下尿路异常 (1172)
第129章 良性前列腺增生和前列腺炎 (1174)
良性前列腺增生 (1174)
前列腺炎 (1178)

卷 I

医学的社会和伦理学问题

第 1 章　医学、病人和医学专业概说：医学是一门博爱而人道的职业(3)
第 2 章　医学实践中的生物伦理学问题(9)
第 3 章　临终关怀：病人及其家属(17)
第 4 章　医学中的社会和经济问题(24)

第1章

医学、病人和医学专业概说:医学是一门博爱而人道的职业

Lee Goldman
Dennis Ausiello

医学概说

医学是一门科学与科学方法同医生的从业技艺相结合的职业。研究疾病的技艺,像人类本身一样古老。即使在现代,关心和照料病人、减轻病人痛苦,即医疗和舒适的原则,仍旧是医学实践的基石,它是在当今盛世人们共识的指导之下,以更现代的系统性方法,对医学伦理学的追求。如果没有这些人道主义的特征,作为现代科学的医学实践就不是很理想的,而是无用甚至是有害的。

古代和前现代文化中的保健人员,也试图以各种干预措施来帮助病人。其中有些内容,就是在现在已被证实有效的医疗体系中,仍然是重要的积极因素(第27章),有些虽然没有令人信服的证据,但却一直沿用至今(第34章)。现代医学不应轻率弃掷它们,因为这些未经证实的方法,仍有可能是于人有益的,因此应该采取这样的指导原则:一切治疗方法,无论是传统的还是新提出的,都应进行严格的检验,使得一切有利疗法都能得到进一步探索,找出它们的科学依据。

关心和照料病人、减轻病人痛苦的职业,已有漫长的历史,也是人们熟知的,相形之下,医学的科学基础则还是相当年轻的事物。除了在人体解剖学上的认识和以后对循环系统正常生理的描述(现仍不乏争议)外,几乎所有现代医学都是立足于最近约150年来的科学发现。直到19世纪末,医学知识的贫乏,也许可以从医学和医院治疗中得到最为真切的说明。虽然医院为富人提供的医疗,除富人外,其他所有人可能是从其他任何部门无法获得的,但却没有什么证据表明它最终能使健康结局有何改善。英语中从"hospital"(医院)派生出的术语"hospitalism"已不是指在医院接受专业治疗,而是住院本身带来的种种医源性病症。

如果不知道医学科学如何才能应用到已知患病或可疑病人的身上,并与这样的目的结合起来,实现关心病人(医疗)和减轻痛苦(舒适)的人道主义基本特征就可能落空。没有这方面的知识,追求舒适就可能是不适当或错误的,医疗也可能是无效和消极的,如果它使病人因此而不能获得正确的科学治疗的话。《西氏内科学》侧重于内科方面的论述,但也有相当篇幅论述神经病学和皮肤病学,这些相对说来已是晚近才由内科发展出来的分支科学。非业内人士常有误解的术语"内科学"(internal medicine),是19世纪从德文"Inneren medizin"引入的,它与临床医学的区别是侧重疾病的生理和化学方面,而不只是限于临床症候的类型与进展。《西氏内科学》继承这个传统,即关注病理生理改变如何引起症状和体征,强调如何通过治疗改善内在病理生理过程,使病人感到好些。

现代医学由器官生理学迅速发展到细胞、亚细胞和遗传机制方面,认识日趋深入。对微生物发病机制(第294章)和很多炎症性疾病(第273章)的认识,现在又从对人类免疫系统及其对外来抗原的反应(第41章~第45章)的认识而得到进一步提高。

健康、疾病和个体与环境的相互作用,还受遗传因素的深刻影响。除了由单个基因决定的很多疾病外(第37章,第38章),对多基因性状引起的复杂相互关系也有了越来越多的认识(第39章)。人类基因组(human genome)的描述以及这些基因对蛋白质的正常和异常表达的蛋白谱(proteomics)的发展,对今后卫生和医学将起到不可估量的作用。近来对蛋白质结构和物理形式的认识,有助于对镰状细胞贫血(第171章)各种异常和Creutzfeldt-Jacob病(第456

章)的了解。

随着人类基础生物学方面的这些进展,对如何把科学进展应用于个别病人和群体,也已发生重大改变。有时在很多研究单位同时推开、涉及成千上万病例的随机对照试验(randomized control trial),已代替对个别珍稀案例的观察,成为衡量诊断或治疗性干预的效益及应用的更好方法(第6章)。研究不断深入,从对生物学效应的关注,发展到剂量学和毒性作用的认识,对临床真实效验的评估,以至最后转归的衡量,也从医生或病人的主观印象提高为对疾病、生命质量、功能状态以及其他以病人为中心的最后转归的确切评估(第8章)。临床研究这些方法学上的重要进步,使得临床实践面貌一新,如用于急性心肌梗死的血管再通疗法(recanalization therapy)(第69章)。同时还证明了:依托于中间结局,如应用某些药物抑制无症状室性心律失常,可能适得其反,即增加而不是减少病人的死亡率。正像21世纪医生必须了解基础生物学方面的进展一样,对临床研究如何用于诊断和治疗性干预,也需有一基本的认识。

医学知识的爆炸,使得专业分支日臻细密,最初是按器官系统划分的,近来是按主要活动场所(住院和门诊病人的比较)、对手技的依托性(专业与非专业操作师的比较)以及对科研的参与。但是近来越来越认识到:同一基础性分子和遗传机制,可以广泛地应用于一切脏器系统,随机试验的科学方法学和周密的临床观察适用于医学的各个方面。

怎样接待病人

病人通常都是带着症状来的,但在体检及化验时,不一定都能发现异常改变(体征)。另一方面,无症状病人可能查到体征或检验异常,在既无症状亦无体征的情况下,实验室检查也可能发现异常。

症状和体征常明确为综合征,它可能是范围广泛的病理生理异常的常见最终表现。内科的根本要求是:诊断应能对症状和体征作出病理生理解释,俾能通过治疗改善引起病变的内在基础,而不只是抑制异常症状或体征。

病人来看医生时,可能是已知病变的征象出现或加剧,也可能是有提示特定脏器系统功能失常的症状和体征。有时症状和体征的表现类型,就能高度提示特定疾病,甚至具有确诊意义。在这些情况下,医生关注的就是那个特定的疾病,以此检索《西氏内科学》也是简便易行的。无论面对的是急性心肌梗死(第68章,第69章)、慢性阻塞性肺病(第58章)、尿路梗阻(第121章)、炎症性肠病(第142章)、胆石症(第158章)、类风湿性关节炎(第278章)、甲状腺功能减退(第239章)还是结核病(第341章),几乎任何已知内科病,都能从本书检索到临床表现、病理生理、诊断、治疗和预后等内容。

但是很多病人是带着尚未确诊的症状、体征或实验室检查异常而来就诊的,不能立即据以确定为特定疾病或病因。但是无论起病表现为胸痛(第46章)、腹泻(第141章)、颈/背痛(第429章)还是百种以上常见症状、体征或检验异常中的某种或某些改变,也能通过《西氏内科学》中有关图、表和章节,提示诊断与治疗途径(表1-1)。利用这种对已知和未知病变的双重求索方式,本书所起作用也与现代内科实践的情况相似,都可直接用于病人,而无论其表现方式和此前检查程度如何。

病人和医生互动,是通过临床分析和决策很多层面上进行的,始于对症状或有关情况的阐述,接着就是以准确度不断提高的方式,深入了解和评估。这个过程通常都要有周密的病史和体检资料,开出诊断性检验项目,综合临床所见和检验结果,说明医疗过程可能发生的风险和效益,并就今后计划与病人及家属认真磋商。可供医生参考的循证医学(evidence-based medicine)文献越来越多,要充分利用这些资料,为病人求得最大程度的效益,当然也要十分注意不同病人中的个体差异。

通过随机试验获得的可用于引导诊断和治疗的证据不断增加,但要注意不要把它们与食谱疗法等同看待。由此得出的证据和准则,是对具有特异性表现病人的已被证实的诊疗方法。但要确定这些证据和准则能否用于特定病人,仍需审慎的临床判断,还要注意到个别例外情况。还有很多情况,是没有证据或无确切证据存在,这就需要更加审慎的分析判断。证据还要与病人的偏好结合,但在向病人提供其他选项时,医生有责任向病人强调证据。如果病人了解建议疗法的理由和证据,就可能提高他对该疗法的依从性。

把病人作为个体来给予关注和治疗,医生必须把病人作为一个具体的人来了解。这是行医的基本要求,包括了解病人的社会处境,家庭情况,经济状况,以及对各种医疗和转归的取向,从最大限度延长生命到解除疾苦和疼痛(第2章,第3章)。如果医生不注意这些问题,就不能正确运用医学科学为病人服务,就是最博学的医生也不能达到适当的治疗结局。

表 1-1

常见症状、体征和实验室检查异常的追查途径

	章	相关图表
症状		
体质性		
发热	295,296	表 295-1
体重减轻	227,228,232	
肥胖	233	表 233-1
睡眠紊乱	96,236,438	表 96-1
打鼾	96,438	
头、眼、耳、鼻、咽喉		
头痛	428	表 428-1
暂时失明	466	表 466-1
眼痛	465	
听力丧失	470	图 470-1
耳鸣	470	图 470-2
眩晕	470	图 470-3
鼻充血	268	表 268-1
口干	467	表 467-7
声音嘶哑	468	
嗅觉、味觉缺失	469	表 469-1
心肺		
胸痛	46	表 46-2
呼吸急促	46,81	图 46-1,图 81-1
心悸	46,58	表 46-3,表 58-2
头昏	46,470	表 58-2,表 470-1
晕厥	58,435	表 58-2,表 435-1
心脏停搏	60	表 60-2,图 60-5
咳嗽	81	
咯血	81	
胃肠		
恶心、呕吐	130	
吞咽困难	136	
呕血	133,156	表 133-1,图 133-3 图 156-2
烧心或消化不良	135,136	图 135-2,图 136-3
腹痛		
急性	130,143	
慢性	135	图 135-1
腹泻	141	图 141-2,图 141-3,图 141-8,图 141-9,图 141-10
黑便	133	表 133-4,图 133-4
便秘	134	图 134-4
大便失禁	147	图 147-3
生殖泌尿		
尿痛、排尿困难	344	
尿失禁	24	图 24-1
尿频	129	
女性不育	250	表 250-7
阴道分泌物	345	
月经不调	250,256	图 250-8,表 250-5,表 250-6
勃起障碍	247	
男性不育	247	图 247-10,图 247-11
尿路梗阻	121	表 121-31,图 121-2
肌肉骨骼		
颈、背痛	429	表 429-1,表 429-2,表 429-4,表 429-5
关节痛	273	表 273-2
肢体		
足、踝或小腿肿胀	46	图 46-6
跛行	76	图 76-2
神经		
无力	423,463,464	表 423-1,表 461-2
感觉缺失	461,462	表 461-8,表 461-9,表 461-10
记忆缺失	433	表 433-6,表 433-7
步态失常	423	表 423-2
体表		
异常出血	162	表 162-1
皮疹	472	表 472-1,图 472-1
多毛症	255	图 255-1,表 255-1
体征		
生命体征		
发热	295,296	表 295-1
体温过低	105	表 105-4
心动过速或过缓	50,58,59	
高血压	63	表 63-4
低血压或休克	102	图 102-1
呼吸改变	83,99	表 83-1,表 99-2
头、眼、耳、鼻、咽喉		
红眼	465	表 465-4
瞳孔扩大	466	图 466-3
斜视	466	图 466-4
黄疸	149	图 149-2
耳炎	468	表 468-2
鼻窦炎	268	
口腔溃疡	467	表 467-1,表 467-3,表 467-4
颈		
淋巴结病	164	表 164-1,表 164-2,表 164-5
甲状腺结节	239	图 239-5
甲状腺肿大	239	图 239-4

表 1-1

常见症状、体征和实验室检查异常的追查途径（续）

	章	相关图表
乳腺		
乳腺肿块	204	
肺		
喘鸣	84	表 84-2
心脏		
心脏杂音或附加音	46	图 46-4，表 46-6
颈静脉充盈	46	表 46-5
颈动脉搏动异常	46	图 46-3
腹部		
肝大	148	
脾大	164	表 164-6，表 164-8
急腹症	143	
腹胀、腹水	148，156	
直肠出血、大便隐血阳性	133，200	图 133-4
生殖泌尿		
阴囊肿块	206	
阴道分泌物	345	
肌肉骨骼		
单关节炎	273	
多关节炎	273	
肢体		
水肿	46	图 46-6
发绀	46	
杵状变	46	
神经		
谵妄或意识状态改变	26	图 26-1
精神障碍	426	表 426-1，表 426-3，表 426-4，表 426-5，表 426-7，表 426-8，表 426-9
昏迷	436	表 436-1

常见实验室检查异常	章	相关图表
血液、尿液分析		
贫血	160	图 160-1
红细胞增多	176	图 176-1
白细胞减少	163	图 163-2
白细胞增多	163	图 163-9
中性粒细胞减少及发热	163	表 163-5
血小板增多	183	图 183-3
血小板减少	177	图 177-2
尿液分析	110	图 110-2，图 110-3，图 110-7，图 110-8，图 110-9，图 110-10，表 110-4
化学		
PT 或 PTT 延长	162	图 162-3，图 162-4
肝酶异常	149	图 149-1，图 149-4
BUN 或肌酐增高		
急性	116	表 116-1，表 116-2，表 116-5
慢性	117	表 117-1
血糖增高	243	表 243-1
血糖减低	243	图 243-2，表 243-1
电解质紊乱	112	表 112-10，表 112-11，表 112-12，表 112-13
酸碱平衡紊乱	113	表 113-1，表 113-2，表 113-3，表 113-4，表 113-5
胸部 X 线片、ECG		
心脏扩大	49，51	图 51-6
肺充血	49，99	表 99-5
间质性肺疾病	88	表 88-1，表 88-2
孤立性肺结节	81	图 81-2
ECG 异常	50	图 50-5，图 50-6

BUN = 尿素氮；ECG = 心电图；PT = 凝血酶原时间；PTT = 部分凝血激酶时间。

虽然医生获取的新知识不断增多，但病人仍从不同渠道获得自己的信息，其中有些是未必可信的。现在应用变通和补充疗法的情况越来越多（第 34 章），也从一个侧面说明病人对医生给予的治疗常感不满。对这些尚待证实的备选疗法，医生应持开放态度，但是如果这样的治疗可能带来任何程度的风险，包括病人可能以此取代疗效已被证实的正规疗法的风险，就要向病人提出忠告。重要的是，医生应与病人和家属就可能考虑的所有治疗选项，进行坦诚对话。

医生不是生活在真空，而是作为复杂而广泛的医疗与公卫系统的组成部分。在进入现代社会以前，基础卫生、清洁用水和适当营养是提高健康、减少疾病的最重要方法，在某些发展中国家，现在仍然处于这种境况。但在发达国家，健康的生活方式，包括合理膳食（第 12 章）和适度运动（第 13 章）已成为减少肥胖、冠心病（第 66 章）和糖尿病（第 242 章）流行的关键（第 233 章）。通过公卫干预，作好预防接种（第 16 章）、减少外伤（第 15 章）和吸烟（第 14 章）、毒品（第 30 章）和酗酒（第 17 章），它们的综合影响，比其他任何可以设想的卫生干预（第 10 章）产生的健康效益都大。

表 1-2

专业职责

承诺做到:
专业技能合格
对病人诚信
为病人保密
与病人保持适当关系
改善医疗质量
方便病人就医
合理分配有限的卫生资源
提供科学知识
正确处理利益冲突保持病人的信任
专业职责

Brennan T, Blank L, Cohen J, et al. Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. Ann Intern Med, 2002, 1136: 243 – 246.

怎样对待医学专业

从事医学专业的人,应把客户即病人的利益放在个人利益之上,肩负的职责,可以认为是与社会有契约关系。美国内科委员会与欧洲内科联盟共同提出医学专业应该强调的 3 项原则是:病人利益至上、病人自主和社会正义至上。由于现代医学在诊断和治疗上选择机会的空前增加,医生与病人和社会的互动关系也更为复杂,还可能面临很多伦理学难题(第 2 章)。建立一个不仅符合传统也能适应现代社会需要的道德规范,必须强调病人利益至上在本专业中的基本原则。医生的利他主义赢得病人的信任,并以此信念正确处理医生和病人都会面对的经济、官僚和政治挑战(第 4 章)。

病人自主原则要求医生提出建议,而由病人作出最后决定。医生作为专家顾问,必须向病人提供有关信息,使病人能根据科学资料作出决定,还要善于把这些资料与病人的选择结合起来。

社会正义的原则说明病人和医生的互动关系,不是在真空里发生的。医生有责任在单个病人和更广泛的社会之间作好沟通工作,消除卫生和医疗保健方面的不合理现象。

为了促进这些基本原则,已提出一系列专门职责(表 1-2)。这些具体职责应成为日常工作中的准则,因为它既有利于医生治疗的病人,也有利于整个社会。

医疗环境不断改变,使得标准、转归和职责越来越受到人们的重视。由于购买保险者更重视价值而不是费用,从乳腺摄影(mammography)(第 204 章)筛检率到冠状动脉搭桥移植术(coronary artery bypass graft surgery)(第 71 章)的死亡率都可以成为理性选择的依据。从随机对照试验和循证医学得来的临床准则与关键途径,有可能引向效价比更高的医疗和更好的转归。

西方医疗保健系统的这些重大改革,也带来很多重大风险与隐忧。如果医生和基层保健人员只是根据质量和转归的评估作出有限选择,让病人得到优质服务的通道就是对合理界定优选原则和明智的竞争。如果选择限制过多侧重于费用而不是对质量、转归和病人满意的评估,则病人和诚信的专业医生间的历史性关系就有可能受到根本破坏。

在这种新情况下,医生往往负有双重责任:对医疗保健系统,他是专家,要帮助建立规范,评定转归、临床准则和确保优质高效价比的医疗服务;对病人个人,要让他相信医生,能在相当有限的系统内,为自己求得最佳利益。医疗保险系统强调医疗的成本效益,赋予医生和基层保健人员的职责是承担群体健康和达到这些目的所需的资源,为此要求有一个竞争的环境,使病人在对医疗服务不满意时,有另作选择的余地,同时不断提高对健康教育和预防工作的重视;这样的医疗保险体制,是能起到很多积极作用的。但是在这种情况下,医生必须警惕各种明显和隐蔽的压力,迫使他们减低服务质量,并因把个人经济利益放在病人利益之上,放弃自己的专业职责。在按人头计费的新医疗体制下,医生代表病人最佳利益的职责和为免于经济损失而减少服务的情况,是对美国传统体制的挑战,也在道义上处于两难境地;在传统体制中,医生服务过多,可以从经济上得到回报。

在当前的医疗保健情况下,所有医生和实习培训人员必须进一步加强职责公约的承诺。与此同时,医生们面对保持和扩大基础科学知识,处理大量新信息的挑战,也是令人不安的。《西氏内科学》就是本着这种建立在科学和关怀基础上的专业精神,寻找现代内科的综合学习途径。

推荐阅读

Brennan T, Blank L, Cohen J, et al. Medical professionalism in the new millennium: A physician charter. Ann Intern Med, 2002, 1136: 243 - 246.
有关医学专业性的简明而权威的论述，指出它们可以是医疗保健系统中的关键内容。

（王贵才 译；郑伯承 校）



第2章
医学实践中的生物伦理学问题

Ezekiel J. Emnue

通常认为:当代医学技术、抗生素、透析、移植和重症监护室(ICU)的发展,会使21世纪医生在生物伦理学上陷于两难的困境。对伦理问题的关心,由来已久,它与医学实践本身一样历史悠久。大约公元前400年的《希波克拉底誓言》(Hippocratic Oath),就是针对古希腊医生们如何应对他们面对的很多生物伦理学难点而提出的忠告。《誓言》强调隐私、流产、无痛苦死亡(euthanasia)、医生和病人间性关系、诚信不足以及争议最少的博爱医疗和实施等问题。希波克拉底的著作还强调对行将死亡的病人停止治疗并告以实情等问题。无论我们是否认同这些主张,重要的是它说明很多生物伦理学问题不是技术学发展带来的,而是本来就存在于医学实践中。当然技术学发展可能使得这些问题更为常见,也使它的意义发生改变,但是有些内在的生物伦理学问题似乎是没有时限的。

很多医生都受过这样的教育,即生物伦理学上的困惑,来源于四大原则:自主性(autonomy),无害性(nonmaleficence),慈善性(beneficence)和正义性(justice)。自主性是指人们有权自由选择、追求和改变个人的生活计划。无害性是指人们不能受到故意伤害或损伤,这条原则常以一条成语来表达,即医生要"首先做到对病人无害"(*primum non nocere*)。但是无论《希波克拉底誓言》还是希氏其他著作中,都没有这条成语,只有一条与这相关(但不是完全相同)的希波克拉底成语:"最少要做到无害"。"无害"是指要避免损害,而慈善性即"善行",则指医生应为病人利益采取积极措施。在临床实践中,这条道义上的责任来自隐性和显性契约,以及有关医生-病人关系的承诺。最后是以正义的原则协调利益与责任。

这些原则虽然有助于提供初步框架,但价值其实有限。它们含义广泛,又能作出种种矛盾解说。而且像正义性这条原则所显示的,这些原则往往是诠释不足的。面对任何困难事例,都可能发生冲突。伦理原则上的矛盾,恰恰说明何以会成为生物伦理学的难点。原则本身不能指导如何取得平衡和具体解决这些困惑。这些原则是侧重于医生-病人的个人关系,而对社会和体制性生物伦理学问题如优先及政策方针的确定,并不是很有帮助的。此外,4项原则也不是全面的,还有一些基本的伦理原则和价值观,如公众团结、对子孙未来的责任、诚信、专业完整性等,也是生物伦理学的重要内容,但并未包含在这4项原则中,而是变得支离破碎。

解决这些生物伦理学难题,没有简单公式,也没有简易的伦理学原则可资运用,而只能采取循序渐进的分析方法。首先是了解实际情况。其次是分析面对的生物伦理学的基本问题。第三是明确与此有关的一切重要原则和价值观及其可能发生的冲突。第四,由于很多伦理学难点过去都已作过分析,并常有过经验性研究,因此医生应该检索有关文献,包括医学期刊、法律案例和书本中的讨论或研究。利用这些分析探讨面对的具体困惑,可能对问题重新作出归纳,得出新的涵义或对原有涵义得出新的认识。第五,重要的是:利用这些信息,把非理性实践与各种为伦理学原则许可的行为清晰区分开来。最后,重要的不但是求得对案例的某种解决,而且要清晰说明作出这样决定的理由,即解释所用原则和如何达到价值平衡。虽然最后达到意见完全一致可能是很理想的,但是理性的人对如何解决伦理学难题而又不致违背伦理道德的作法,往往还有不同意见。

很多生物伦理学难题,是在医学实践中发生的,包括遗传学、生育选择、终止治疗等问题。在临床实践中,最常见的问题包括知情同意、终止生命维持治疗、无痛苦死亡、医生协助自杀以及利益冲突等实际问题。

医患关系：知情同意

历史

通常认为要求知情同意（informed consent）是比较晚近的事。但是实际上有关知情同意的要求，可以追溯到柏拉图（Plato）时代。第一例记录知情同意的法律案例是 1767 年 Slater 对 Baker 和 Sapleton 的英国案例：两位外科医生在病人下肢已经不良愈合后，又做了折骨术。病人申诉此举并未获得他的同意。法庭裁定：

外科医生的证词似表明：未经同意而破坏骨痂连接是不对的，这是外科医生的惯例和法规，也就是对这条规定的无知和不熟悉，做了违背这条专业规定的事，也是任何外科医生都不应做的。

对知情要到什么程度或同意要到怎样性质，虽然尚有一定怀疑，但实际情况显然是：18 世纪即有法庭宣布事先取得病人同意，不但是通常做法，也是外科医生应有的道德和法律责任。未取得同意就是失职和不可原谅的。在当代，1957 年 Salgo 诉得兰斯坦初级大学理事会一案，具有里程碑意义，因为它指出医生负有明确的法律责任，应向病人提供有关风险、利益和备择方案等方面的信息，这个决定就是众所周知的“**知情同意**”。

定义和依据

知情同意是指病人自愿请求医生为他（或她）从事诊断或治疗性干预时而言的。按此观点，病人知道他（或她）正在负起决定的责任，同时也授权他人（即医生）来落实此事。并不是医疗过程中的任何同意，都可视为知情同意。做到知情同意必须具备 3 项基本要求，即揭示、理解和自愿。必须向病人揭示有关决定的重要信息，通常是由医生来作此说明。病人必须理解信息及其对自身利益和生活目标的含义。最后，病人必须是自愿地作出决定（即不是在医生的强迫或操纵下作出决定），不能把知情同意看作是诸如某种形式的签字认可的事项，而应更准确地看作是涉及诊断和治疗的全过程。

知情同意认为人有作出决定的智力，但是疾病、发育和用药都能影响病人知情同意的智力。从技术上说，成人应认为具有作出医疗决定的法律能力，确定一位成人是否不具备作出医疗决定的能力，是一种法律认定。实际上医生通常是根据病人能否理解提示的信息，了解它在自身情况下的意义，通过合理而缜密的思维作出决定，来确定病人是否具有决定能力。一个人不能作出医疗决定，并不表明不能作出任何类型的决定，反之亦然。如病人已肯定不能作出决定，一般是选择家庭成员为代理人，选择原则是由配偶、子女、父母、兄弟（姊妹）开始，再到比较疏远的亲属，但是这样一来，就有可能发生利益冲突或对病人愿望不尽了解的问题。较少情况下，病人正式指定的代理人也可行使决定权。

自主性通常是接受知情同意的评估准则，有时也还提出其他准则，如身体完好性和慈善行为等，特别是在早年法律中。

经验数据

在知情同意上已作过大量研究。一般说来，研究都表明医生往往不是把与知情决定有关的所有有关资料，都拿出来与病人交流。如一份对 1057 例门诊病人接诊录音记录的研究表明：医生只对 11.3% 病例提到过备择方法，只对 7.8% 病例在治疗干预上提供过正反两方面意见供考虑，只有 1.5% 的决定对病人是否理解所供信息作过评估。医疗决定愈复杂，知情同意的要素得以满足的可能性愈大。同样，研究也表明：病人往往记不起来对他提供的关键资料，但是他们一般都以为已经有了作出决定的充分资料。病人记不起关键信息，究竟是由于他被那些信息怔住了，还是认为它在作出决定时并不是很重要的，现在还不清楚。问题是病人在作出决定时理解了什么，而不是他以后还能记起什么。

有关知情同意上经验性研究的最重要成果之一是知情与决定缺口。很多研究都证明多数病人都愿获得信息，但更愿要求决定权的人少得多。如有一项研究证明多数病人都要求获得信息，想要得到决定权利的只有约 1/3，而且对决定权与对获取信息的偏重并无相关性，如几份研究发现：对决定权的偏重随病人教育水平的增高而增多，并随年龄的增长而减低。最重要的是：病情愈严重，病人趋向医生决定的可能性愈大。几份研究都提示：要求自己作出决定的愿望较弱的病人，一般对如何作出决定更易达到满意。

最后，代理决定在临终医疗中研究最为深入。代理人未能预计病人医疗取向的程度，一般都比偶然性

表 2-1

向病人提供信息应包含的基本内容

诊断和预后
拟作干预的性质
合理的备择干预方案
各种备择干预的相关风险
各种备择干预的相关优点
各种备择干预的可能结局

高出很多。代理人对病人生命质量的预计,都比病人自己的估计要差,他们对病人功能状态和满意情况的估计往往偏低,对病人在智力障碍情况下对生命支持处置预计会抱何态度也常是不准确的。如有一项研究表明:家属对病人决定的在痴呆状态时是否进行心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation;CPR)持同意态度的只有68%,而只凭机遇达到的同意率是50%。

实际考虑

取得知情同意,就要注意知情的程度和例外情况。提供什么和如何提供信息,在伦理上和法学上存在着很大争议。就实际情况而言,医生向病人提供信息至少应包括以下6方面的基本情况:(1)诊断和预后;(2)拟议的治疗性干预的性质;(3)可供选择的干预方案;(4)各种备选方案的风险;(5)各种备选方案的优点;(6)这些备选方案的可能结局(表2-1)。由于医生通常主要关注的是风险,因此一般认为医生应说明:(1)风险性质;(2)风险大小;(3)每项风险的发生概率;(4)何时可能取得结果。有人认为小风险无需阐述。但重大风险(即使很少),也应像常见风险一样郑重说明。

关键问题是医生要在合理时间内,向病人提供有关信息的详情,但又不要让病人被技术性语言表达的复杂信息吓住了。为此究竟应提供多少信息,有不同的法学标准。就医生或通常惯例来说,按渎职法精神,是指医生提供的信息,应是"一般明智的医务人员在同样或类似情况下都会提供的"。反之,对明智的普通人即非专业标准来说,是要求医生提供"一般人处在病人情况下能据以作出"医疗决定所需的全部信息资料。医生标准是写实性的,根据经验即可确定;而从病人角度提出的标准,是指医患关系而言,是设想性的。目前两种标准的使用各居其半。

在知情同意上,也有例外情况。在紧急情况下,可以设想已获同意,因为明智的人都会要求治疗的。有些情况下,医生可能认为征得病人的知情同意过程,会对病人构成伤害。罕见情况下,促进病人健康的"治疗优惠"能压倒病人的自主性,但医生运用这条例外时要十分谨慎。

代理人如何为智力不全病人决定适当治疗,争议仍多。**代理判断标准**是代理人应按病人在智力健全情况下的可能选择,作出选择。**最佳利益标准**则指代理人应按怎样符合病人最佳利益作出选择。但是病人会如何决定,很多情况下并不清楚,因为并未与病人就这种情况进行过讨论,而他(她)也未立下遗嘱。同样,什么是病人最佳利益也有争议,因为在生命质量和生命期限上,往往存在矛盾,如何兼顾,大可斟酌。这些问题在家属中和家属与医务人员间,都可能有不同看法。遇到这种情况,伦理学咨询可能会有所帮助。

中止医疗干预

历史

从有医药开始,就认为临终时停止医疗"以待天命"的做法是合情合理的。希波克拉底认为医生应拒绝对那些已被疾病完全制伏的病人施加治疗。19世纪杰出的美国医生们主张对临终病人不再给予导泻和止吐之类"治疗",而以乙醚解除临终痛苦。1900年,《柳叶刀》(Lancet)编辑都指出医生应采取措施解除死亡的痛苦,但对显然已濒临死亡的病人,没有强求延长生命的责任。当代有关临终关怀的争议,是从1976年昆兰案例开始的,当时新泽西州最高法院根据隐私权(right of privacy)和家属能对持续处于植物状态病人行使权力的精神,裁定病人有权拒绝维持生命的治疗性干预。

定义和依据

一般认为所有病人都有权拒绝医疗干预。伦理学上,这是基于病人自主性的权力,并在知情同意论中得到体现。法律上,州法院根据隐私权、身体完好权及习惯法(common law)认定病人有权拒绝治疗。1990年克鲁斯案例和以后医生协助(病人)自杀案例中,美国最高法院肯定"拒绝挽救生命的输液和营养是受到宪法保护的权力",指出"(根据第14条修正

案)可以对过去的决定推导出拥有拒绝不愿要的医药治疗的自由权"。所有病人都有拒绝医疗干预的宪法和伦理权力。

经验数据

资料显示终止医疗性干预现已成为一种规范行为。85%以上美国人未经心肺复苏(CPR)而死亡,重症监护室中90%以上死者未作过CPR。死于重症监护室中的病例,90%都是在撤除治疗处置后死亡的,平均每一死亡案例停止或撤除治疗性干预2~6次。从上世纪90年代以来,停止干预的趋势出现更频。

虽然公众对先期医疗指示(advance care directives)的应用和《病人自决法》(Patient Self-Determination Act)的通过,规定医疗机构须向病人说明他所享有的权利,都是广泛支持的,但是只有约20%美国人有过一份这样完整的文件。为完善先期医疗指示做了很多努力,结果却不尽同,就是早期试行成功的经验,也未得到推广和效仿。一个始终存在的问题是:即使病人完成了先期医疗指示,也往往没有这样的文件,医生不知道有此存在,或内容过于松散、含糊,不能据以作出决定。

正像代理人对病人愿望估计不足一样,医生对病人有关维持生命的治疗所持态度的估计,相差更远。很多情况下,尽管病人或其代理人希望停止生命维持疗法,但这样的治疗仍旧持续进行;另一方面,有些医生在不知道病人或其代理决定人的意见或未经同意的情况下,就单方面决定停止这样的治疗,或从未作过这类治疗性干预。这些差异也说明让病人及早说明个人治疗取向的重要性。

实际考虑

立法规定此权,要考虑到很多实际问题(表2-2)。首先,病人有权拒绝任何单项或所有医疗干预,从输血、抗生素到呼吸机、人工补液和营养等。虽然CPR是早年法院案例的焦点,但是这个问题最好只是看作可以停止或不用的很多医疗干预中的一项。为了确定哪些治疗可以停止而试图区分普通和非常或严峻治疗的做法,意义不大。

其次,不用某一医疗干预和撤出该项目并无伦理学及法律差异。如果启用呼吸机或其他治疗是因为医生不能肯定病人是否会接受它,则以后得到反映病人意图方面的信息(拒绝)时仍可停止。虽然医生和护士在心理上可能很难接受这样的选择:停止治疗,但在伦理学和法律上是允许而且是必需的,如果它符合病人愿望的话。

第三,有(思维)能力的病人(competent patients)有决定停止自身医疗的专有权。如果有(思维)能力的病人与家属在这方面意见不一致,应按病人本人的意见行事。拒绝治疗是病人自己而不是家属的权力。但对无能力病人,情况就较复杂,如果病人还能清晰表达自己的意愿,无论是口头还是书面提出的先期医疗指示,都应按此执行。医生不要过于注重病人以何方式表达个人愿望,因为病人有宪法赋予的拒绝治疗的权力,因此实际工作中要关心的是:病人愿望表达是否清晰,并与当时情况有关。无思维能力的病人如未留下明确的愿望,未指定代理决定人,医生就应该确定一位代理决定人,并按其决定行事,同时注意可能出现的问题。

表2-2

停止医疗的实际考虑

实际问题	解答
法律上有权拒绝医疗干预吗?	是。美国最高法院宣布根据第14条修正案,有思维能力的人拒绝不愿接受的医疗的权力,受宪法保护
从伦理学和法律上,哪些医疗干预是可以停止的?	任何和所有医疗干预(包括呼吸机、抗生素、静脉或肠道营养、补液)都是伦理学和法律上可以停止的
不用和停用维持生命的医疗干预之间有差别吗?	否。对此的共同认识是不用和停用医疗干预,在伦理学和法律上并无重要不同。停止一项曾用过的治疗与从未启用过该治疗在伦理学上是一样的
如果在停止维持生命的治疗干预上,病人和家属意见不一致,应以谁的意见为主?	应以有思维能力的成年病人意见为主。因为这是病人的身体和生命
如病人已无思维能力,谁来决定结束维持生命的医疗干预?	如病人在有思维能力时已指定代理人或代理决定者,这个人在法律上就有权作出有关停止医疗的决定。如未指定代理人,则法律上认定的序列一般是:(1)配偶;(2)成年子女;(3)父母;(4)兄弟(姊妹);(5)现有亲属
推行先期医疗指示是合法的吗?	是。作为病人愿望的明确表达,这是一种受宪法保护的方法,让病人行使拒绝医疗的权力

第四,拒绝医疗的权力不能理解为要求任何治疗的权力,特别是无病理生理理学依据、已经失败或已知有害的治疗。但医生试图以用之无益作为停止治疗的理由,也存在不少问题。最初讨论者主张把成功概率在1%以下的治疗干预视为无益。这个阈界似乎是由经验数据提出的,但却是一种隐匿的判断,因为宣告无益就意味着可以由医生单方面作出决定,一般认为这样做是不妥的,它会破坏医生和病人的沟通,违背共同作出决定的原则。与通常(非常)区别的情况相似,"无益"一说也越来越被认为是更易造成困惑而不是澄清;因此也越来越少被引用了。

表 2-3

医生协助自杀和安乐死定义

术语	定义
自愿主动安乐死	在病人知情同意的情况下,有意识用药或其他干预促使病人死亡
非自愿主动安乐死	病人能表示同意但未表示(如未问过病人)的情况下,故意用药或其他干预促使病人死亡
被动安乐死	停用或不用维持生命的医疗以待病人死亡(结束维持生命的治疗)
间接安乐死	应用麻醉剂或其他药物解除疼痛,偶因呼吸抑制而使病人死亡
医生协助自杀	医生提供药物或其他干预措施,知道病人会以此自杀

协助自杀和无痛苦死亡

历史

从希波克拉底时代起,"无痛苦死亡"和"医生协助自杀"就是有争议的问题。1905年,美国俄亥俄州立法机关收到一份议案,要求为无痛苦死亡即"安乐死"立法,但未通过。20世纪30年代中期,英国议会和美国内布拉斯加州立法机构也有过类似议案提出,未获通过。现在医生协助自杀在俄勒冈州已经合法,而在荷兰,安乐死和医生协助自杀都已立法。

定义和依据

有关"无痛苦死亡"即"安乐死"和"医生协助自杀",在语义学上还有很多混乱,表2-3是已被认可的定义。所谓被动和间接安乐死,都不能算是安乐死,但都被认为是合理和合法的。

对允许安乐死和医生协助自杀,反对意见有四:首先是Kant和Mill认为自主性不能成为自愿结束自主性所需情况的依据,因此两位哲学家都反对自愿奴役和自杀。所以实现自主性不能包括结束生命,因为这将意味着终止实现自主性的可能。其次,很多濒死病人可能都有疼痛和疾苦,因为他们尚未接受适当医疗,给予适当医疗,就有可能解除很多疼痛和疾苦(第3章)。当然还有少数病人虽经最佳临终医疗,仍不能控制疼痛和疾苦,但不应以这些少数病人的情况作为允许安乐死和医生协助自杀的理由。第三,故意结束生命与中止维持生命的治疗有明显差别,实际行为是不同的:注射一种结束生命的药物如某种肌肉弛缓剂或提供某种处方,与去除或制止某种介入性医疗干预不是一回事。最后,允许安乐死和医生协助自杀的不良后果也是必须考虑的。荷兰就有非自愿性安乐死的令人不安的报道,强迫费用高昂或不胜其烦的病人接受安乐死或医生协助自杀的可能,也是很多人深为忧虑的。允许安乐死和医生协助自杀,也会使律师、法庭和立法机构更深程度地卷入医患关系的纠纷中。

允许安乐死和医生协助自杀,也有4条平行理由。第一是认为自主性就是实施安乐死和医生协助自杀的依据。尊重自主性就应允许病人决定何时以安乐死及医生协助自杀方式结束生命为好。其次,促进个人幸福即为善行,从这点出发,也应允许实施安乐死和医生协助自杀。有时生存比死亡带来的痛苦更大,结束痛苦的生命,就能解除更大的痛苦,受益更多。只要让病人知道他有选择安乐死和医生协助自杀的权力,即使他不会使用这项权力,也能获得"精神上的保障",从而有利于病人。第三,安乐死和医生协助自杀与终止维持生命的治疗并无不同,而后者在伦理学上是被认可的。因为这两种情况下病人都是同意死亡的;医生在这两种情况时都是意在结束病人的生命,并采取某种行为来结束病人的生命;而且两种情况时的最终结局也是相同的,即导致病人的死亡。既然在病人认同、医生意图和最终结果上皆无不同,因此在伦理学依据上也不存在差异。第四,因允许安乐死和医生协助自杀而可能发生的不良倾向,不致发生,那种认为允许安乐死和医生协助自杀会损害医患关系,甚至发生强行安乐死的劣行,纯属臆构,在现实资料中,未见有之。

美国最高法院 1997 年的决定指出：虽然没有安乐死和医生协助自杀的宪法权力，但也没有禁止各州立法实施这些干预措施的宪法依据。因此俄勒冈州立法允许医生协助自杀，是符合宪法的。但是近年来在其他州里，有关允许医生协助自杀的公民投票都被否决了，在州立法机构中提出的议案也未获通过。

经验数据

有关对待安乐死和医生协助自杀的态度和实施情况，已作过大量研究。首先，调查表明 60% ~70% 美国人支持对遭受顽固性疼痛的临终病人实施安乐死及医生协助自杀，但在其他情况下，公众对安乐死及医生协助自杀的支持率明显下降。美国医生对此持支持态度的少得多，肿瘤科医生比其他专科医生反对更甚。其次，约 18% ~25% 美国医生接受过有关安乐死和医生协助自杀的要求，43% ~63% 肿瘤科医生接受过这样的要求。第三，多项研究都表明：实施过安乐死和医生协助自杀的美国医生，不到 5%。肿瘤科医生在其专业生涯中约 4% 实施过安乐死，11% 作过医生协助自杀。第四，很多案例都违背了保护措施。有一项研究发现 54% 安乐死是家属提出要求的，39% 安乐死和 19% 医生协助自杀的案例精神抑郁，只有半数案例是反复提出要求的。

与人们的直观估计相反，资料显示促使病人要求安乐死和医生协助自杀的不是疼痛，而是精神痛苦，特别是精神抑郁和无助感。俄勒冈州第 1 年接受医生协助自杀的病人中，只有 15% 是由于疼痛难以控制。与医生以及肌萎缩性侧索硬化、癌症及感染人类免疫缺陷病毒（HIV）病人的接触表明：提出安乐死和医生协助自杀，并非由于疼痛，而主要是由于精神抑郁和无助感。

最后，荷兰和美国的资料都提示：实施安乐死和医生协助自杀，有很多问题。荷兰学者报道：实施医生协助自杀，约 7% 病例发生并发症，15% 病例并未死亡，而是从昏迷中苏醒过来，或将所服药物呕出。最终近 20% 医生协助自杀的病例是由医生注射结束生命的药物而长眠的，从而把医生协助自杀改变为安乐死。以上资料突显的严重问题是：当安乐死仍为非法或未被认可时，应如何对待医生协助自杀引起的并发症。

实际考虑

有一点是广泛同意的，即只有在对病人的身心调治一切措施皆已无效时，才能采用安乐死和医生协助自杀。为此俄勒冈州和荷兰都提出了一系列防护措施，主要是：(1)病人必须是有思维能力的，必须反复和自愿地提出过安乐死和医生协助自杀的要求；(2)病人必须是有疼痛或痛苦，且不能为最佳姑息处置所解除的；(3)要有一个等待期，确保病人对安乐死和医生协助自杀的愿望是稳定的、真诚的；(4)医生应从另一位独立医生处征求第二意见。俄勒冈州要求病人必须是临终患者，但荷兰无此防范要求。在医生和其他人参与的安乐死和医生协助自杀中，虽然也有过一些诉讼事件，但无一胜诉（只有 Kevorkian 医生例外）。

经济利益的冲突

历史

担心支持和费用问题影响决定不是新问题。1899 年就有一位医生报道过：芝加哥半数以上外科医生为转来的病例向内科医生支付 50% 酬金。以后他又指出：这种提成（fee-splitting）造成不必要的手术操作。美国医学会 1912 年的研究也证实抽取酬金是常见作法。销售专利药品和外科器材，是一个世纪前有损医生信誉的另一形式，即经济利益的冲突。上世纪 90 年代按医生接诊人次和药品处方计酬以及药厂和生物技术公司向临床研究人员支付酬金的作法，也会引起经济利益冲突的问题。

定义和依据

一般认为医生主要关注的是：(1)改善病人健康状况；(2)进行生物医学研究；(3)教育未来医生，争议较多的是；(4)改善公众健康（表 2-4）。医生还有其他第二位关注目标，如挣钱养家、业余爱好等，这些并无不当，也是合理和允许的。但如这些次要目标中的某项影响到主要目标特别是病人健康，就会发生利益冲突。

利益冲突的问题在于它可能影响医生的完整判断力，而使病人健康受到影响。利益冲突可能促使医

表 2-4

医生的主要关注目标

改善病人的健康和幸福
通过研究提高生物医学认识
教育未来医生和基层保健人员
增进公众卫生

生做出一些事,如从事某项操作,未能开出一项检验项目,而使病人的最佳利益受到影响。这些冲突也会破坏病人和公众的信任,不但是对医生个人,而且是对整个医药卫生界。出现利益冲突就会造成损害,因为在这种情况下病人和公众都将很难确定"专业决定会受到什么动机的影响"。经济利益更易受人关注,并非由于它比其他类型的冲突更坏,而是由于它更带普遍性,更易确定,也比其他冲突更易处理。自古以来,对待冲突的伦理规范就很明确:医生的主要责任是为病人健康服务,医生个人的经济利益不能影响他的这项职责。

经验数据

经济冲突的事件,并不罕见。如佛罗里达州估计几乎40%医生都与独立设施的拥有者有联系,向那里介绍病人。上世纪90年代的研究都证明:自行转诊的医生开出的诊疗项目较多,每项服务的收费较高,病人被转诊的指征目的性也较差。如有一项研究指出:自行转诊医生安排的影像检查比那些向放射科转诊的医生要多出4~4.5倍。同样,病人如被转往医生本人共担风险的理疗设备就诊,平均要去就诊16次,而转往医生未共担风险的理疗设备就诊,平均就诊次数是11次。最值得关注的是:在共担风险处工作的执业理疗师,对病人每诊次花费的时间是约28分钟,而非共同承担风险部门每诊次是48分钟。至于按人头计算对医生判断的影响,尚未见到对比资料。

与此相似,多项研究也证明:在医药代表影响下,更易促使医生开新药、不合理用药和减少非专利药的应用。企业的医学继续教育资金为参加教育讲座支付旅费,也会增加资助商的药物开出。

实际考虑

首先,必须指出:经济利益冲突是任何专业都在所难免的,只要这种专业是通过提供服务来取得收入。

其次,冲突可以以很多不同形式出现,从提供服务的合法支付,到医院实验室和设施的资金,制药公司为出席会议的人员安排午餐和付费,安排病人参加临床研究,以及对公司的咨询等。

第三,在考虑如何处理冲突上,必须注意人们对自己的潜在冲突认识是很不足的。他们往往不能注意到各种因素对判断的影响,不认为自己也有贪心,不能设想自己的判断会受支付左右。医生们对利益冲突方面的指控常有防范,而冲突往往是在隐秘中起作用,不知不觉间改变工作方式,以后就演变为理所当然的规矩了。

第四,调整利益冲突的规章,无论是法律、法规还是职业规范,都是根据以下两点考虑的:(1)支付及其他附属利益有可能构成冲突;(2)判断受到影响时可能造成的损害程度。规章常有以下3种类型:(1)揭示冲突;(2)处理冲突;(3)完全禁止。美国联邦法律在医疗保险方案(Medicare program)①中禁止医生从事某些类型的自行转诊。美国医学会(AMA)和美国药品研究与生产厂商联合规定,允许医生接受价值低微的礼品,但"不得从药品公司接受价值不菲的礼品,如参加会议的旅行、住宿及其他个人费用。"

第五,虽然很多人强调揭示冲突对公众可能有用,但此举在临床情况下是否真能起到安全防范作用,仍未明了。因为暴露出来可能只会加重病人的忧虑。病人可能不知道如何面对这样的现实,如何对待医生的临床建议;在选择医生和获得医疗上,可能也感到别无选择余地,特别是在紧急情况下。

最后,有些冲突是可以通过医生的个人行为而避免的,如他可以拒绝参加医疗设备的个人集资,不以较小的个人付费接受制药公司赠送的礼品。在另外一些情况下,冲突可能已制度化,如此只有改变单位补偿激励方式,才能减少经济冲突。按人计费的方式会使医生限制医疗服务内容,此时可能只有规章制度而不是个人决定才能减少不良影响。

今后展望

在不久的将来,随着遗传学由研究走向临床实践,执业医师就可能面临有关遗传测试、咨询和治疗

①Medicare program 指美国社保管理局为65岁以上老人提供医疗保险的方案。

——译者

等问题(第36章)。在研究领域中,应用遗传测试而未经广泛咨询的情况极为常见,将使生物伦理学性质发生改变。由于这些测试将对病人和他人产生严重影响,因此必须极为重视知情同意的问题。检查体细胞改变的遗传测试引起的生物伦理学问题,如癌症诊断和风险分级时常用的测试,与任何实验室及放射检查引起的生物伦理学问题并无不同。

有时伦理学咨询服务可能有助于生物伦理学困难的解除,但是现有资料提示咨询服务主要用于个别病人产生的问题,而不是用于比较制度化和政策性的问题。

推荐阅读

Bauchamp TL, Childrress JF. Principles of Biomedical Ethics. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001.
专著:《生物医学伦理学原理》。
Berg JW, Applebaum PS, Lidz CW, Parker LS. Informed Consent: Legal Theory and Clinical Practice. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2001.
专著:《知情同意的法学理论与临床实践》,有关取得知情同意的原理和准则的论述。
Crawley LM, Marshall PA, Lo B, et al. Strategies for culturally effective end-of-life care. Ann Intern Med, 2002, 136: 673 - 679.
本文强调文化背景不同在临终医疗上要求的差异。
Partnership for Caring: Available at www.partnershipforcaring.org.
公布一个合营医疗网站的网址。

(王贤才 译;郑伯承 校)

第3章

临终关怀:病人及其家属

J. Andrew Billings

病人濒临死亡时,医生能提供什么服务?此时已无任何技术操作、药物和语言可以阻止死亡的来临,医生面对的是病人、家属、同事和他自己难以克服的感情沼泽。死亡可以看作是医生个人的失败。临终病人也可以看作是一位不受欢迎的提示人,诉说医药功能的有限、生命的痛苦和不可避免的丧失以及行将到来的死亡。很少有医生在临终关怀上接受过良好培训,很多人在这种情况下都深感痛心、惘然而无所作为。很多医生往往对临终病人采取回避的态度,并把它归因于临终时常有的孤独与隔绝。

面对临终状况的病人和家属,反映从医生那里听到的是:"我们再没有什么好做的了"这种令人痛心的托辞,其实并不真实。医生可以在疾病的终末期起到重要、积极而且常常令人满意的作用,引导病人和家属安全度过这段复杂、可怕、艰难而不熟悉的过程。为身患晚期绝症的病人提供良好服务,意味着医生虽然知道已不可能求得治愈,但仍有很多机会提供热情服务,主要是对身心痛苦的防治,协助了解和处置临终要求。无论对医生还是对病人及其家属来说,从他们一向熟悉的主要关心医疗和延长生命的工作,转变为主要关心病人的舒适和生命质量(二者都要兼顾),往往是很困难的。

与临终病人的谈话

如何与临终病人谈话?有一点比说什么都更重要,即注意聆听,让病人表达他对当前所处情况的了解,他的关心和希望。本章列举的所有情况,当医生私下在安静环境里,以从容、放松的态度坐在临终病人床边时,就可能使病人情不自禁地说话;鼓励病人倾心交谈,也要耐受可能出现的沉寂;严密注意与病人的语言和非语言交流;对病人的感情表露要给予关切和鼓励,作出同情的回答;注意探索一些艰难的话题,并设法把话题温和地引导到绝症病人都会关心的方面去。这样的交谈一般都是由医生提出一些引导性问题开始的(表3-1)。下一节将提出临终关怀时的4大关键事项:控制疼痛和症状,共商决定,社会心理和精神支持,备择医疗场所。

病人感到舒适吗?(控制疼痛和症状)

良好的临终关怀首先一步就是精心关注和处理病人临终时感受的各种痛苦,即一切使他受到伤害的症状,包括躯体不适、情感痛苦、功能限制以及其他任何影响生命质量的情况。治疗前应先作出评估,不过晚期疾病的很多症状,已无需通过进一步诊断检查来引导初步处理,有时这样的检查操作本身带来的不适比从中可能的受益更大。对临终病人疼痛的处理,已无需等待查明疼痛原因后再来下药(第29章)。有些症状是可以预计到和防止的(如大量胸腔积液的呼吸困难),因此医生应在它引起严重窘迫前即有预计并设法解除,有时还可向病人交待下一步处置:"如气促加剧,可将氧开至每分钟5升,并将吗啡剂量增加一倍。"此外,病人和家属常对未来怀有不切实际的恐惧(如顽固性疼痛和其他严重痛苦),因此打消顾虑和对症处理是同样重要的,如郑重说明"我认为您无需为这种情况时的窒息、气哽担心。"

不同情况下的大量研究都表明:很多末期疾病时的疼痛都未获得充分治疗(第29章)。"不必要的疼痛流行"是由于临床镇痛学习的不足;医生关注的只是内在病情的诊断和处理,而不是病人的痛苦;公众和医务人员对阿片类药物则常存有不必要的恐惧(第29章,第30章)。晚期癌症的疼痛,约75%都能

表 3-1

与临终病人交谈时的建议话题

请谈谈您的病史(从病人视角)
请谈谈您最初是如何发现此病的(听到有关此病的坏消息)
怎样告诉您的?
它像是什么?您是如何感觉的?
您现在对此病是如何认识的?(病人的理解)
怎样告诉您的?医生是怎样说的?家属呢?
疾病是如何开始的?怎样引起的?为什么会发生?
作过哪些治疗?
现在病情如何?可能会发生什么?
您对未来的希望和关心是什么?
对您的病还想知道什么?(共商决定和优选信息)
我的职责之一就是向您提供有关您健康情况的丰富信息,以能被理解的言辞回答您所提出的一切问题。但是各人对自己医疗情况要了解到何种程度和对治疗的选择都很不同,有人要求了解得尽可能详细,有人则更愿由医生或家属来讨论这些问题
您想要知道多少情况?
如有坏消息,您要求怎样相告?
您要求我们如何就这些情况与您家属沟通?
您如何受到疾病影响?(病人应对疾病)
您原来喜欢怎样?
疾病对您的身体有何影响?
有过疼痛吗?
其他不适情况
您在感情激动时会怎样?
是否有过心烦意乱?
神经质?害怕?忧虑?
愤怒?激惹?
悲伤或抑郁?
疾病带来的最大困难是什么?
现在您最担心的是什么?
也有过好的情况吗?
疾病对您的家属(或好友)有何影响?(家属反映)
你们是如何讨论的?
您如何得到帮助?(支持)
有什么力量帮助您面对这些问题?
家属和朋友给过您哪些帮助?
他们是怎样说和做的?
何以未有帮助或令人失望?
医生和护士们给过您哪些帮助?
其他卫生保健人员呢?
何以未有帮助或令人失望?
还有过其他艰难时刻吗?(既往应对)
有过其他严重疾病或损失吗?
以后情况如何呢?
您是如何处理的?得到过什么帮助?
您有宗教信仰吗?(现实与精神的追求)
您是在某种宗教传统中成长的吗?是否仍在此传统中生活?与神职人员(牧师、教士)有联系吗?与教堂及教徒有联系吗?
您的宗教背景和现在的宗教或精神信仰对此病经历有何影响?
您是如何看待这场严重疾病的?
信仰对您有何重要影响?
您祈祷吗?祈祷什么?对谁祈祷?
您相信死后有知吗?
您想到过死亡吗?(关心死亡和濒死)
您是怎样想的?有何担心?
您为此作过安排吗?

Billings JA, Block SD. Program in palliative care education and practice. 2002. 检索:www. hms. harvard. edu/cdi/pallcare/

通过相对简便的药物治疗得以解除,只有少数病人需经更特异的治疗干预才能收效(图 29-3)。

非疼痛性症状如呼吸困难和焦虑,在成人和儿童临终病人中,未获治疗的也很多(表 3-2)。多数病人都反映有多种不适症状。对抑郁(第 426 章)和谵妄(第 26 章)的发现和处理常都不足。过去几十年来,对晚期临终疾病的很多非疼痛性症状如恶心、呕吐等的处理,都已取得明显进步,所有这些症状都能化解(但非根除)。常见的干预不足如阿片类及苯二氮草类(benzodiazepines)用于呼吸困难;抗毒蕈碱类用于分泌过多和临终哮吼(death rattle);糖皮质激素和孕激素类用于食欲不振;促动药用于胃轻瘫(gastroparesis);糖皮质激素用于疲惫和脏器梗阻;人造涎液用于口腔干燥(xerostomia);精神抑制剂(而非苯二氮草类)用于精神错乱;精神兴奋剂用于抑郁、疲困和镇静等。医生应与护士和其他有关医卫人员密切合作,善于运用非药物方法为病人谋取舒适,包括细致的皮肤和口腔护理,改变家庭装置以适合虚弱病人的需要,注意处理久病卧床病人的大小便问题等。

不能改善病人生命质量的不必要而又令人不适的治疗与诊断处理,都应避免。医院很多护理常规,包括静脉穿刺、气管内抽吸、噪音监护、记录生命体征和为卧床病人翻身等,常可停止,特别是在病人已经入睡时;而口腔舒适及定时大便等,则应给予高度关注。医生对某些情况选择姑息处理,可为病人改善境况、减少痛苦,如不以鼻胃插管抽吸方法处理小肠部分梗阻,以比较简便而痛苦较小的方法代替复杂不适的干预(如以舌下用药而不是立即开始静脉插管),放弃不必要的治疗项目(如对晚期痴呆症者的管饲)等。

表 3-2

重症住院患者的常见症状(病人总数的%)

	任何时候	重度和频度*
疼痛	51%	23%
呼吸困难	49%	23%
焦虑	47%	16%
抑郁	45%	14%
恶心	34%	6%

* 半数到全部时间皆有中度或极度疼痛。

仿 Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF Jr, et al for the SUPPORT investigators. The symptom burden of seriously ill hospitalized patients. J Pain Symptom Manage, 1999, 17: 248 - 255.

病人已很知情吗? 是否已拟定因人制宜的护理计划? (共商决定)

什么是"善终"

只有在病人知情的情况下,按照他的要求走完生命的最后一步,才是正确的临终途径。病人对"善终"(good death)的看法,人各不同,而且往往不同于医生的观点(表3-3)。社会心理和精神目标往往高于生物医学目标。良好的临终护理需要了解病人的价值观和愿望。医生追求的往往是在合理费用下延长病人的生命,而病人可能把居家放在更优先的地位,与家人共度有意义的时光;避免不必要的过高花费以及在躯体痛苦的情况下延长生命。家属虽然希望治愈或延长病人生命,但也可能感到与病人在情感上的沟通和厮守,比让病人在痛苦中延续残生更为重要。

知情和希望

慢性进行性病变时的临终护理,必然会使医生与家属一再面对共聆坏消息的境地。传递这类痛苦信息,实无良策可使病人和家属免于痛苦,或使医生自己稍感轻松,但有些临床准则是有助于人道主义的进程的(表3-4)。

病人是不能作出良好选择、确立明智的目标和作出决定的,除非他已对自己所处情况有了合理的了解。临终病人在了解所处情况特别是预后时的治疗选择方面,存在重大差距一事,是已经反复得到证实的。几乎所有临终病人都反映希望知道自己的病情,但是过度坦率的直言相告,会被认为是对病人的放弃,使人感到残酷、绝望。很多病人无论怎样对他说明,似仍对治疗抱有不切实际的乐观态度和希望。与

表 3-3

病人对"善终"的看法

疼痛及其他症状皆已控制
如生命已无可留恋就应避免不必要地延长死亡过程
解除家属的负担
获得主动控制的感觉
与钟爱者的关系得到加强

Singer PA, Martin DK, Kelner M. Quality end-of-life care: patients' perspective. JAMA, 1999, 218: 163 - 168.

此同时,病人及其医疗组又可能"串通"起来,大家心照不宣,不谈令人不快的话题和信息。少数病人出于个人价值取向或文化倾向不想充分知情,而宁愿由家属或医生代为决定。

面对危及生命的重症情况,与病人分享信息、作出决定,往往不是一个完全合理的过程,无论是提供较好的预后估计还是鼓励信息共享,都已证明不能减轻病人的痛苦和不必要的不安[❶]。临终病人想要知道或能够理解多少有关自己病情的信息,各人差异很大,同一病人在不同时候也很不同。他要求了解信息,

表 3-4

分享坏消息

1. 找一个适当情况和时机,确保舒适、隐私、安静和不被打断
2. 请你自己作好准备。复述关键要点。监测你的个人反应
3. 考虑范围涉及家属(特别是关键决策人)及其他保健人员。询问病人何人应在场
4. 除非是在已有良好关系的情况下交谈,否则就应从"友好叙谈"开始。病人和家属知道什么? 他们想知道什么? 让他们提问,并从中吸取有关信息
5. 简洁明了,寥寥数语说明关键信息,并以非专业术语作出简要解释。对初步交谈要有现实目标,不要给予过多信息。以对方所能理解的方式交谈。说到什么程度要把握分寸。记住交谈的关键目的是了解病人实际上需要知道什么。所说要点需加重复并写下。注意病人可能使用的委婉用语
6. 诚实、坦率,不作虚假安慰和虚伪的乐观,也不要过于率直。提供信息时,要尊重病人的文化背景和个人价值取向。不要虚假的肯定和精确,而是把病人所需的预后信息向他说明
7. 认真聆听。来到病人身边比说什么往往更重要。注意听病人的诉说,并对他所关心的和表达的情感作出回应。要能耐受交谈中的冷场。鼓励病人提问。了解病人"希望"什么
8. 提出下一步安排,使他感到仍在继续受到关注,合理的要求仍应给予帮助(如安排治疗)。安排后续的信息共享和支持。保证他还能得到所需服务和持续关注。传达坏消息应是一个过程而不是一次孤立的事件
10. 病历记录中的文字信息也要与病人分享,并及时通知所在医疗组

可能是要求得到安慰,祈求得到希望。特别是在涉及坏消息时,患者可能以极为矛盾的心态对待它,也可能是取否定态度,在一个时间里,他急于要求获得新信息,而在另一个时候,又像从未与医生有过交谈一样。家属情况可能也与此相似,也可能在对信息的取舍和对不幸事实的理解上,与病人不同。医生不能以病人不愿听坏消息为由,回避与病人间的艰难的交谈。

讨论预后问题可能特别令人担心,因为医生一般只能提供一种有根据的推测(educated guess),而一般人则可能对医生的推测深信不疑。"医生说他只能活 3 个月。"病人对医生的最佳推测极为重视,但是用来表达这些设想的语言应该反映出它的不确定性和可能性:"这种癌症的病程经过是很难预计的,我想您应该注意到这种可能,即健康状况可能迅速恶化,并就此作出相应安排。我们也许只有几个月的时间,但也可能病情会稳定下来,从而赢得更长时间。随着时间的流逝,病程经过可能越来越清晰。如果您希望,我可以对我们面对的情况说得更确切一点。"

医生的职责既不是保护病人免受坏消息的伤害,也不是持否认态度,而是在特定时候对特定病人通报特定信息,同时也要传递现实的希望,使他对当前情况有一充分认识,从中感到深重(但又平和)的压力。诚实是建立诚信关系所必需的,但为了病人此刻的需要,真话也可作些修饰。对多数内科医生来说,通过交谈达到死亡是可能的,但又不会使病人和家属感到绝望和已放弃治疗这样的认识确非易事:"我看到你们是如何力求病情得到控制,把目光集中在事情好的一面,但是我也想知道,你们中间有些人是不是有时候没想到事情未必会向好的方面发展?"医生可以帮助他们把只是关注根治或延长生命的措施改变为尽量做好剩余时间里的事,同时又要使病人和家属放心,一切合理的事都还会做,让病人舒适是首要目的,他们不会被忽视。当病人知道治愈或延长生命的希望已不现实时,医生就要帮助他们从另外一些方面建立起现实的乐观态度,如躯体状况和功能水平可能达到的希望,接受家人和亲友的感情,为有意义的生命划上圆满的句号。治疗目的转向病人的舒适,并非意味着绝望、无所作为或医生已不再力求达到最佳状况。医生承认死亡已在所难免,但仍会通过真诚服务,求得最佳的死亡过程,这样就可使病人和家属更好地面对不幸,希望之火也不致熄灭。

艰难的决定

20 世纪中叶以来人们就已普遍感到:医学科学的进步使得新的临床和伦理学决定更难作出,如在心肺复苏(CPR)和呼吸支持等技术干预似乎只会延长或造成病人痛苦而无明显好处的情况下,是否启用或撤除这些装置,就很难作出决定(第 98 章)。这是医学实践中最难作出决断的一些情况,今后将会发生得更多也更复杂。有些干预一度被列为常规,甚至是道义上的必需,如为不能自己饮水的病人静脉输液,但是现在越来越多的人认为是有选择余地的。即使是现在,作为美国大多数死亡病因的慢性致死性疾病患者中,很少有人未经某些处置而死亡,这些处置是为延长死亡过程而给予的,如心肺支持、住院、重症护理、血制品、抗生素、升压药、营养支持和输液等。"自然死亡"已成为一种怀旧的概念,这种死亡不涉及技术学运用方面的艰难决定,至少是不存在现代医疗干预,现在已只限于猝死和不愿接受良好医疗的病人。约 1/4 病人现在是在重症监护室(ICU)死亡的,而一项 ICU 中死亡的研究报道指出:90% 病例都涉及拒绝和撤除生命支持装置(第 98 章)。死亡已成为"医疗化"过程。

情况还不仅此,对 ICU 中所作决定的研究发现:半数病例在工作人员与家属之间发生矛盾,约 1/4 时候家属相互间发生矛盾,而这些矛盾主要就发生在是否限制生命支持性治疗上。医生们大多不主张临终医疗中加予的沉重医疗负担。CPR 就是在这种情况下经常讨论的干预措施(第 2 章,第 98 章)。病人和家属对启用这种装置常有不实际的想法,须知 CPR 在某些情况下虽有起死回生的作用,但对临终病人已回天乏术,不能由此而使心肺恢复功能,使病人活到出院或能回到家里。

先期医疗安排

很多临终病人特别是住院或面临生命最后时日的病人,由于神志混浊或其他障碍,不能理解及与人交谈,因而不能积极参与医疗方面的决定。由于预计病人会因失去决定能力而难以作出决定,因此鼓励病人指定医疗代理人,以遗嘱形式,拟定先期医疗安排(advance care planning)(第 2 章)。这些文件意在保护病人免于不必要的治疗,而法庭有时认为这些被拒绝或撤除的维持生命的治疗是必需的。在家属中讨论这样的文件,一般都会在临终医疗决策上发生激烈争议,因此要鼓励病人指定一位代理决定人,当病人病重智能丧失时,可以表达病人的愿望,确定在特定情况下作何治疗。医疗代理体制的运用似乎是无可

争议的。但由病人拟定的先期医疗安排不多,少数在医疗记录中已有明示,甚至在因重病住院时即有记载。但病人在更早时候即病情还较稳定时作出的决定,未必能反映以后面对重病时的真实愿望,因此要定时对所定文件再作复议。在取得包括不作复苏处置的先期医疗提示时,病人理解力常已有严重缺陷。最后,医生往往并不理解或未按这样的提示执行。据一项多单位大型研究,医生们只是偶然能确定重症住院患者希望停止 CPR,而且即使知道有这种愿望,如果医生认为还应给予另一疗程的治疗时,也很少会尊重病人的这一愿望。●

注意到病人和家属的社会心理和精神要求吗?(社会心理和精神支持)

临终病人及其家属感受的情感、社会、经济和精神的痛苦是比躯体痛苦更复杂的现象,也是一般人了解更少的。

感情痛苦

病人通常都要面对这样一些问题:隔离和孤独;恐惧与焦虑;成为至爱者的负担;失控和脆弱感;因不能从事正常活动而有损于个人的自尊;为依赖者的未来担心;面对和适应外形(容貌)改变;精神抑郁而未被承认或未予治疗;希望快点死亡;经济压力;现实或心灵危机等。濒死、死亡和痛失亲人的危机是普遍存在的,人们对良好的社会心理护理的关注应该是很常见的,但就此从事的研究却令人惊异地贫乏,很少对这些干预进行过系统调查。通常成功的社会心理干预都能提高生命质量而不会影响病人的生存。●社会联系和有关概念(使病人虽在疾病所致功能改变的情况下,仍能保持个人价值的感觉)已经受到重视,因为它能帮助病人正视死亡的来临。对有些家庭来说,临终疾病会带来更大的凝聚力和支持,但对另一些家庭来说,则是增加内部紧张关系,拉大相互间的距离。

濒死病人感受到巨大的与世隔绝,他有很多忧虑,未必是家属了解的。明智的医生或医疗组中其他人员能够解除病人的这种孤独感,通过细心聆听病人诉说和同情,提供宝贵的支持。最重要的干预是通过与病人的开诚交谈(可以涉及疾病的所有方面),使病人从与世隔绝的感觉中解脱出来,并能从中发现病人的重要要求,使他感到并未对他放弃不管;帮助病人回顾生命;确定病人的恐惧和忧患所在,给予适当安慰;发现和治疗抑郁;帮助成年病人关注在疾病影响下年幼子女的特殊需要;面对可怕事件表现沉着和诚实;鼓励和解和遗忘不计;须知人们是能在死亡过程中学会成长的。有些病人可能要请心理卫生医生会诊,特别是有重大心理障碍表现时;有过心理问题或关系失常的病史;有时病人只求以更多时间来探索如何应对濒死危机。

心灵活动

面对死亡危机的病人和家属,对存在和精神的关心是不可避免的。精神归宿能使人感到舒适,得到支持,但也可能带来更多的痛苦。了解病人的精神信仰史,可以加深对病人的了解,多数病人都愿向医生讲述自己生命中的这一重要方面。医生的作用不是回答那些无法回答的问题,或过早作出心灵的安慰,而是帮助濒死病人探索精神问题,找到支持的力量(如医院牧师),同时说明心灵活动是如何影响决定和应对(疾病与死亡)的。

家属应对和医疗负担

临终病人的家属和亲友像病人一样痛苦,任何负责任的医疗系统对此都应充分重视。对幼儿应给予符合年龄特征的支持,但是这种特殊需要往往被忽视了。抑郁能引起明显病变,但可防范。照料病人对家属也是沉重的负担。有时可从亲戚、朋友、正规护工和志愿者得到帮助,但是末期病变的社会和经济负担(不能工作或要拿出很多时间,失去主要经济来源或存款耗尽),对家庭来说往往是灾难性的,但却是医务人员估计不足的。对此只要同情地聆听家属有关困难的诉述就很有帮助,但有时也要考虑安排各种具体服务,提供比较正式的咨询。

居丧

居丧护理(bereavement care)是医学界被忽视的领域。家属的痛苦可使精神和社会功能受到严重影响,也使吸毒劣习增加,从而导致过早死亡。与此同时,多数居丧者在经历巨大痛苦后,如无任何正规帮助,往往要经过多月甚至数年,才能淡出丧亲的痛苦。

密切关注病人死亡前后的家属情况,医生可以在评估和协助居丧者的工作中,起到重要作用。如参加

葬礼、发出吊唁信、对家属进行随访、就疾病和死亡问题提供咨询,还可在居丧期间提供适当信息和作出安排。个人咨询和支持小组对很可能陷于过度悲痛的亲友极有帮助,其他很多幸存者如有机会通过家属、亲友、牧师和其他专业咨询人员以及支持小组的帮助,理解和表达他们的痛苦,也是有益的。

病人更愿在哪里得到护理(备择医疗场所)①

在晚期患者收容所(临终关怀医院)(hospice)送终的地方有一个重要论点,认为在家接受照料,一般会使家属和病人感到更为幸福。美国约半数死亡是在医院,临终关怀医院现又重新受到注意,接受在家照料的晚期病人,可使病人感到医疗条件更好,也更安全。

美国约1/4病人死在疗养院(包括养老院、私人医院)(nursing home),在这种情况下,疼痛和其他症状发生很多,支持力度不够,管饲应用过多,住院时间也过多,而得到姑息性治疗的机会则很有限。

姑息治疗和临终关怀

现代临终医疗(state-of-the-art end-of-life care)与姑息治疗(palliative care)是同义语,表示综合性(躯体、社会心理和精神各方面)跨学科服务,着重于解除痛苦,改善面对危及生命或末期病变患者及其家属的生命质量。英语"姑息"(palliative),含"掩盖"(cloak)的意思,即只是把问题掩盖起来,但它已被广泛接受,用以表示为垂死病人谋取舒适的疗法,而对其内在病变则未必有何触动(如减轻肺转移癌所致疼痛或呼吸困难而对瘤负荷并无作用)。

像任何专业一样,姑息疗法的很多方面都与一般医学实践和一切关照濒死病人的医生有关。姑息疗法在危及生命的重症最早期即有一定作用,但在临终3~6月中作用更为突出,甚至成为患者的主导疗法,这些疾病常见的如晚期癌瘤,心肺衰竭,晚期肝肾疾病,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)以及生命有限的神经系统病变等。

临终关怀提供在美国已被广泛接受的姑息治疗项目。美国的临终关怀医院是指由政府管理的一种特殊形式的临终治疗,最初是由"医保方案"(Medicare)提供的,以后"医疗补助方案"(Medicaid)和很多第三者保险公司(third-party insurers)也有此内容。临终关怀医疗一般是在家庭或养老院中实施,其次是在急症医院和专业急症室,由跨学科医疗组负责,一般包括医生、护士、社会工作者、牧师、志愿人员、丧事协理人员和家庭保健人员,这些人都与基层保健人员、病人及家属共同工作。向死者家属提供的丧事服务,要持续约1年时间。

美国临终关怀规章要求病人须同意不再要求治愈性措施,而侧重于求得舒适。临终关怀的处置内容虽不尽同,但很多费用高昂的"介入性"干预如手术、放射治疗、静脉营养、输血等,一般都不包括在内。对很多病人和家庭来说,临终关怀似乎意在"放弃",而不是视为一种同情的医疗模式,在选择余地很小的情况下,争取最佳效果。基层医生须证明在一般情况下病人将在6个月内死亡,这样的人才符合医保方案中接受临终关怀医疗的条件。但过早安排病人入院,也不存在处罚问题,好在医生通常都在病程的较晚期安排入院接受临终关怀,比适合入院的时间晚得多。

另一类型的姑息疗法是在住院病人的病房中进行的,这样的病房更接近家庭氛围,比一般喧闹的医院病房更安静,尽量摆放个人重要用品,以掩盖或减少医院色彩。鼓励病人穿自己的衣服,允许带宠物,家属(包括儿童)探望不受限制,鼓励亲属陪夜,允许送饭或在病房做饭。

临终治疗的辛苦和酬劳

如果不提及医生的内心活动及其与病人和家属的个人关系的重要性,有关姑息疗法的讨论就不能算是完整的。即使是最知情、最积极的保健客户,医生也要带领病人和家属通过一条陌生的可怕途径,而要使他们安全通过,不但要充分运用他们的技能,防止和减少痛苦,还要以亲切的态度,亲密的个人关系,表达关心、联系、面对死亡的沉着、现实希望、决不放弃以及在社会心理和心灵方面的广泛关切。更准确地说,姑息治疗应由一个专业班子来完成,要与病人和家属建立一种亲密的关系,为他们提供各种机会,在熟练的专业人员配合下,达到支持性互动。

濒临死亡的重病患者可能对医生产生强烈的情感反应,使得病人和家属在生命的重大关键时刻,建

①原书无"备择医疗场所",疑漏,依内容补此。 ——译者

立起亲密无间的关系。医生们可能反映由于一再面对死亡带来的令人厌倦的痛苦与空乏感,有时又因亲眼目睹一些病人和家属以超常的自尊、容纳和爱心,泰然面对不幸而深感荣幸和振奋。

全员支持体系是大多数姑息性医疗服务的常规体制,它能帮助所有医生开创和保持一种工作境界,应对情感反应和员工冲突,支撑人们屡经丧亡而不致陷于铁石心肠。正是这种同仁间的友谊和忠诚(*camaraderie*)维系着跨学科工作组,而使医生保持持续的工作热忱。

A 级论证文献

❶SUPPORT Principal investigators: A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The Study to Understand Prognoses and Risks of Treatments (SUPPORT). JAMA, 1995, 274: 1591-1598.

本文是 SUPPORT("认识预后和治疗风险")课题组主要研究人员就改善重病住院患者的医疗所作对照研究报告。

❷Goodwin PJ, Leszca M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2001, 345: 1719-1726.

集群性社会心理支持对乳腺癌转移的影响。

推荐阅读

American Academy of Hospice and Palliative Medicine: Available at www.aapm.org.

美国临终关怀和姑息医学学会网址。

Back AL, Arnold RM, Quill TE. Hope for the best, and prepare for the worst. Ann Intern Med, 2003, 138: 439-443.

有关临终关怀的实施途径。

Christakis NA, Lamont EB. Extents and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: Prospective cohort study. BMJ, 2000, 320: 469-472.

本文是就医生对临终病人预后估计错误所作前瞻性队列研究,发现他们对濒死病人的预后常失之于乐观一面。

Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1999.

牛津大学出版的《牛津姑息医学教科书》,全面复习姑息治疗的科学基础,也是一部优秀的临床用书。

Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: The last hours of life. BMJ, 2003, 326: 30-34.

濒死病人最后若干小时的医疗,讨论实施良好临终医疗的障碍,侧重讨论"诊断濒死"的困难及其后果。

End of Life/Palliative Education Resource Center.

生命终结及姑息医疗教育资源中心网址: www.eperc.mcw.edu/

Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, et al. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. JAMA, 2000, 284: 2476-2482.

病人、家属和医生在临终医疗上,有很多共识(如高度重视止痛问题),但是病人和家属更强调生命质量问题,而医生则更侧重于躯体性医疗。

The AM, Hak T, Koeter G, van der Wal G. Collusion in doctor-patient communication about imminent death: An ethnographic study. BMJ, 2000, 321: 1376-1381.

作者等的人文学研究指出:医生和病人在本研究中都不愿谈论濒死,拒绝共同制造和保持虚伪的乐观态度。

Truog RD, Cist AFM, Brackett SE, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: The Ethics Committee of the Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med, 2001, 29: 2332-2348.

重症监护室(ICU)中临终医疗的指导原则,包括生命支持装置的撤除。

(王贤才 译;郑伯承 校)

第 4 章
医学中的社会和经济问题

Steven Schroeder

医务工作离不开社会、经济以及政治的范畴。对于病人的康复,它们甚至比细致的医疗看护还重要,因为很多个人或群体的健康状况,实际上是由常规的临床工作之外的因素所决定的。正如图 4-1 所示,在短寿的各种成因中,医疗不足仅占 10%,而个人行为则占 40%,包括饮食结构和运动方式,以及吸烟、饮酒、吸毒和性行为等(第 12 章~第 17 章)。还有 30% 是由遗传决定的(第 35 章~第 39 章),此外,社会因素占 15%、环境因素占 5%(第 18 章~第 20 章)。

社会问题

社会经济阶层和健康程度同样密切相关,这里包括经济收入、教育程度以及从事的职业,对健康的影响部分源于对生活方式的影响。比如,在美国,社会经济层次低的群体中,吸烟率就比较高,健康和社会经济阶层间的连续梯度,总是远远高于贫困线。在英国,处于社会五级制底层的男搬运工,其标准死亡率几乎是上层男子的 3 倍,社会经济层次提升时,相应的存活率也将随之升高。死亡率和社会经济阶层间的联系是在增强而非减弱。如英国 50 年中,5 级制社会间相比,最高层和最底层的死亡率之比,已经从 1.2 扩大到 2.5(图 4-2)。虽然这种倾向部分源于医疗条件的差异,但在对此进行调整后,该差异依旧存在,而且在其他国家也存在同样的现象,譬如已实现全民享有国家卫生服务体制的英国。生活方式上的差异也是死亡率会和社会经济阶层挂钩的原因之一。但是,就算已经校正了医疗条件和健康相关行为上的差异,位于财富顶层的人还是要比较低层的人(尽管其经济状况依旧宽裕)更健康也更长寿,哪怕在最富有的国家和地区也是如此。

有人提出用非稳态负荷理论来解释即便在相对宽裕的群体中,社会经济阶层和健康依旧相关的原因。生活在社会最高层的人,把握自身的工作和家务会轻松些,相应的压力也就比较小。非稳态负荷就是面对压力时相应的生化与神经调整,这种调整在短期内是有积极作用的,如果时间过长,就会损害免疫和代谢系统,并导致诸如心血管病和癌症的发病率以及死亡率的增加。

社会因素影响健康状况的另一途径是与他人的联系程度。现已证明,与世隔绝者较易短寿。重病患者,如急性心肌梗死、乳腺癌等,社交面广的人,其存活率和病情都会好于与世隔绝者。据此推断,社会关系有助于缓解压力产生的负面影响,还能促进一些有利于健康的行为,比如定期进行体育锻炼。不同于健康程度和社会阶层之间存在明显的线性关系,人际关系一般的与人际关系很好的个体相比,健康差异并不大。

以上资料对医生又有何启示呢? 首先,医生应设

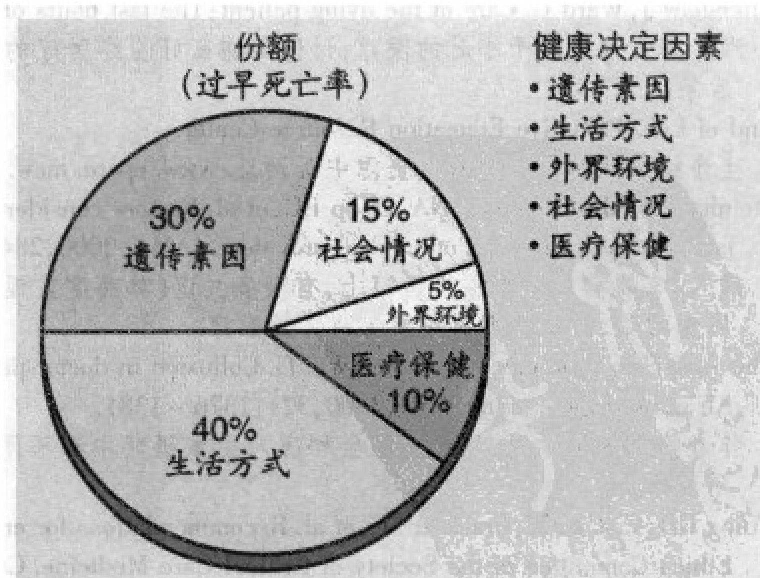


图 4-1 健康的决定因素。健康受遗传素因、生活方式、外界环境、社会情况和医疗保健等影响[资料来自 McGinnis MJ, Williams-Russo P, Knickman JR. The case for more active policy attention to health promotion. Health Aff (Millwood), 2002, 21:78-93.]

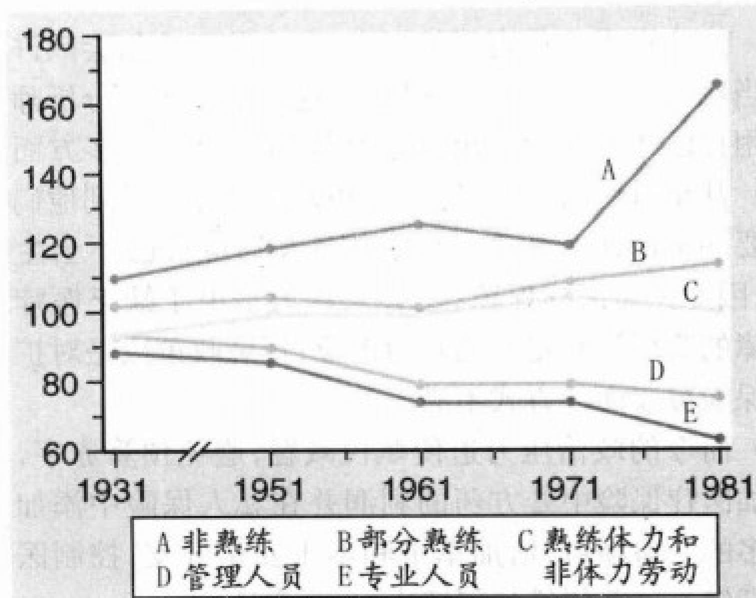


图 4-2 1931—1981 年英格兰和威尔士不同社会阶层 15～64 岁男子标准化死亡率比较(McCally M, Haines A, Fein O, et al. Poverty and ill health. Ann Intern Med, 1998, 129:726－733.)

法鼓励健康的行为;其次,在一些关键性的过渡阶段,譬如病人即将出院时,医生应留意病人的社交关系。对于可能会独处的病人,医生应鼓励或安排病人多与其家属、邻里、教会团体或公共社团交往,从而获得最佳的治疗效果。

医疗保健中的经济问题

而今的医务工作是个棘手的问题。空前拓展的科学基础,层出不穷的新药和新技术,都对生命的延长与改善起到了积极作用。公众从媒体和互联网上得到相关信息,变得越发挑剔,希望得到最新最好的医疗服务。然而,作为医疗服务的付费方:政府、健康保险公司或其签约的雇主,又不愿意增加这种负担。

现在,所有的国家都在为支付医疗费用的方式而烦恼,然而,美国在这方面的开支位居世界前列。2002 年,美国的医疗开支约为 15000 亿美元,占国内生产总值的 13.9%。除美国外,医疗开支超过两位数的国家只有德国和瑞士,但都不到 11%。其实,自上世纪 90 年代,美国在经历了 10 年两位数以上的通货膨胀之后,已经在设法控制医疗开支。通过一系列医疗管理措施,包括降低偿付率、减少住院量、限制医用耗材、相关部门延迟补偿资金手续等,医疗开支增长的速度得到延缓,但缺乏真正有力的医疗治理。公众对于享用预期医疗服务受到的诸多限制反应激烈,使得保险公司削弱了它们在使用项目上的限制,导致每年的保险费用大幅上扬。

供求关系致使美国的医疗开支领先世界。在供应方面,美国本土配备和应用的贵重诊断设备,比如磁共振成像(MRI)和计算机体层成像(CT),都遥遥领先其他国家。美国人均享用的 MRI 和 CT 数目,是加拿大的 5 倍。同样,在动用昂贵的治疗手段方面,如冠状动脉造影、冠状动脉搭桥移植术、颈动脉内膜血栓切除术等,也都高于其他国家。按人头计算,美国作冠状动脉成形术为加拿大的 2 倍,冠状动脉搭桥移植术约为 2.5 倍,而加拿大的类似手术又多于发展中国家。以上差异在所有年龄段中都存在,但以老年人最为明显。在 65～69 岁,美国的人均血管造影数比加拿大多出 1.87 倍,而 80 岁以上年龄组中达到 7.68 倍。

论量计酬制(fee-for-service payment system)是另一项导致美国医疗高开支的因素,尤其是享有医疗保险的 65 岁以上的病人。当医生选用高额疗法时,其补偿将远高于普通疗法,这就刺激他们选用更昂贵的项目。医疗工作中对专科医生的依赖性高于普通医师的现象,比大多数国家更为明显;昂贵新药的加速开发,并直销给消费者;医疗纠纷率的居高不下,又导致了防卫式医疗(defensive medicine)的出现。

美国不仅在医疗服务的供应和消耗领域领先世界,甚至在需求方面也给定了步调。媒体单方面的炒作一些医学上的"突破"。有潜力的新式疗法不断刊登在媒体的头版,而后出现的不理想的结果却被忽视或掩盖。如此这般,病人的尝试欲被激起,觉得只有找到掌握最新疗法的医生才能够治愈。每年用于特选医疗的消费超过 300 亿美元(第 34 章),而这类花费大多不包含在健康保险之内。

美国的医疗保健模式不同于其他地区。全美各城区急诊床位的供应,即便在校正了疾病、年龄和性别之后,相差也达 2 倍。同样,临终时在重症监护室的住院概率,地区间差异也有 4 倍。此外,各类手术,如尿道前列腺切除术、子宫切除术、冠状动脉搭桥移植术等,也存在地区差异。然而地区间的医疗消费,不一定就是"多多益善"。有资料表明,对于医疗消费较高的地区,某些疾病如急性心肌梗死的预后可能更差。

美国的健康保险覆盖并非面面俱到,它包括针对老人[医疗保险(Medicare)]、穷人[医疗补助(Medicaid)]、退伍军人的政府项目以及雇主提供给大部分(并非所有)员工及其家属的基金项目。医疗保险包

表 4-1

美国和加拿大心血管手术率

手术	美国与加拿大之比	
	65~69 岁	>80 岁
血管成形术	1.87	7.68
冠状动脉搭桥移植术	1.36	7.16
颈动脉内膜切除术	1.95	8.68

由 Verrilli DK, Berenson R, Katz SJ. A comparison of cardiovascular procedure use between the United States and Canada. Health Serv Res, 1998, 33:467-487.

括医院和医生诊所的急症服务，处方药和长期医疗则不包括在内。半数以上的医疗保险受益人还要买补充保险，用于支付医疗保险覆盖外的医疗服务。相对于医疗保险，医疗补助的覆盖范围较全。但在很多州里，由于医疗补助支付给医生和医院的薪金过低，限制了病人选择医疗服务的自由。4000 万以上的美国人缺乏医疗保障，这个数字随着失业率以及用人单位的相关决策而上下浮动。这些人主要依靠慈善性的医疗救济，常去那些所谓的安全网机构，如社区诊所、大众医院等。因此，这些人往往回避一些必须的治疗，或是陷入延误病情的危险境地，如直到癌症晚期才去就医。

作为世界上最富裕的国家之一，美国为何会默许相当比例的公民缺乏医疗保障，这是个让政策分析师们困扰已久的疑问。出现这种局面的原因是多方面的。甚至有说法认为，反正这些人总有办法得到他们需要的全部医疗服务；还有很多人觉得自己不会生病，因此无需医疗保障；还有人认为是由于缺乏医疗保障的阶层没有足够的政治地位，怀疑政策或是对扩大保险覆盖面的方式不满。

而今的政治压力迫使赋税减轻，避免预算赤字，增加医疗保险中处方药的利润并在私人保险中添加更多的受益项目，增加军事和本土安全开支，控制医疗开销。这些纠纷如何解决，尚难定论。

今后，医生们可能会更频繁地接触到医疗中的经济问题。而对医疗开销的限制，又将使病人负担更多的医疗费用，这让病人对医疗开支更为敏感，期望得到高性价比的服务。做出合理的临床决定，需要医生更清醒地认识到各种相关措施的利弊，并用更好的方式与病人沟通。

推荐阅读

Eisher E, Wennberg D, Stukel T, et al. The implications of regional variations in Medicare spending. Part 2: Health outcomes and satisfaction with care. Ann Intern Med, 2003, 138:288-299.

这项引起争议的研究证明：高花费地区的医保户虽得到较好医疗服务，但所得结局并非更好。

Institute of Medicine, National Academy of Sciences: Health and Behavior: The Interplay of Biological, Behavioral, and Societal Influences. Washington, DC: National Academy Press, 2001.

有关行为与健康关系的深入评述。

McGinnis MJ, Williams-Russo P, Knickman JR. The case for more active policy attention to health promotion. Health Aff [Millwood], 2002, 21:78-93.

复习健康决定因素，并提出非临床因素影响的理由。

Schroeder SA. Prospects for expanding health insurance coverage. N Engl J Med, 2001, 344:847-852.

本文讨论美国何以还有很多未保险公民存在和如何扩大保险覆盖问题。

Wennberg JE, Cooper MM (eds). The Dartmouth Atlas of Health Care 1998. Chicago: American Hospital Publishing, 1998.

美国医疗服务的地区差异。

（王小磊 译；郭累甫 校）

卷 Ⅱ

检查和处理原则

第 5 章　接待病人：病史和体检(29)
第 6 章　临床决策资料的解释(38)
第 7 章　诊断性影像检查的应用和局限性(46)
第 8 章　转归评估原则(53)
第 9 章　统计的应用(61)

第5章

接待病人:病史和体检

David L. Simel

概说

医生具有的几种特定医疗目的,对病人的重要程度不一,决定于病人的个人特征和医疗情况。这些目的包括(但不限于)把症状和体征转化为诊断,对已知情况的稳定性与改变的评估,为今后预防提供有关信息和咨询,以及对治疗干预的认定或变更。

就这些医疗目的而言,医生还应注意与此有关的几种社会目的,它们协同作用,可以改善医疗结局,如建立互信的关系和办法。病人与医生间的相互作用,不但是一种科学接触,也是一种集中在辖区、满足相互愿望的社会交往。病人也许不能充分表达自己的要求,可能担心失去对自己医疗事务的控制。反之,医生也有自己的希望,那是他们有时必须为自己考虑和回答的,如要求不要遗漏对诊断有重要关系的某些情况,要求尽量限制每次与病人接触的时间,还要求保持客观性,使自己的检查和建议不致受到病人感情因素的影响。如果病人是要求确定健康状况或对某一症状作出诊断,医生的职责就是通过合理的临床检查作出解释。

体检从病史开始

要说病史与体检有别,几乎不可思议,因为只要医生见到病人或听到他陈述时,临床检查就已开始。愤世嫉俗的人(cynics)认为物理诊断技能已受侵蚀,因为多数诊断都是在问询病史期间作出,再由更客观的试验如某一检验数据或影像检查作出的。但是认为临床诊断技能已被破坏似亦不妥,因为科学原则是到上世纪70年代中期才被应用于临床检查的。在这之前,突出临床检查的少量文献主要是展示珍稀证据的病例报道和病例系列,对体检的作用常有过度渲染。即使是临床检查的支持者,现在也要求合理的再现性和准确性,然后才能认可病史和体检中特定项目的意义。

临床检查的定量原则

临床检查可以用比较传统的检测项目如实验室检查结果、诊断性影像检查的同样原则进行研究。病史和体检的每个项目都有一相关敏感性(患有某一疾病的病人有某一异常改变的百分数)、特异性(未患某一疾病的病人显示正常的百分数)和准确性评估(两位观察者非偶然的一致性)(第6章)。现在对临床研究应用的似然比(likelihood ratio,LR),即由患有某病病人发现某一改变的情况,与未患该病者的比较。如对一位"拖着脚走路(曳步)"(shuffle her feet)的老年妇女,估计她患帕金森病的LR为3.0(第443章),即曳步者患此病的可能性3倍于非曳步者。同样,如果一位病人坚持认为他"两臂从未抖动过",则他患帕金森病的LR为0.25,即与承认有此征象的人相比,他患此症的概率是1/4(概率减低)。评估检查准确性用希腊字母κ,表示非偶然性的一致性(-1=完全不一致,0=随机性一致,+1=完全一致)(第8章)。

如何找到临床检查的定量信息

有关临床检查项目的敏感性、特异性、LR和观察者变异性的信息,不是医生很易接触到的。有一种方法是从MEDLINE[1]检索疾病特异性情况(如黑色素瘤)或临床所见(如脾大)(表5-1)。

[1]即MEDLARS on-line(MEDLINE),MEDLARS即medical literature analysis and retrieval system(医学文献分析检索系统)。MEDLARS所用医学主题词(MeSH),是美国国家医学图书馆出版的词汇。

——译者

表 5-1

以 OVID 检索系统确定临床检查中定量信息的 MEDLINE 检索法*

1. exp 体检(physical examination)或 physical exam $. mp
2. 采取病史. mp
3. 专业能力. mp
4. (敏感性与特异性),mp 或(敏感性与特异性). tw
5. (结果再现性或观察者变异性). mp
6. 诊断试验,常规/
7. (决定支持技术或 Bayes 定理). mp
8. 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 或 7
9. 8 限于(有 Ovid 全文与人与英语)
10. exp 膝损伤
11. 10 与 9
12. exp 脾大
13. 9 与 12

* OVID Technologies, Inc. (OVID 技术公司)以一种情况和一种体征为例说明。缩写即检索术语缩写是:"exp"指把题目扩展到所有副题(次级标题);"$"是通配符指示符,故"exam $"包括文字检索;"mp"检索题目、摘要、登记号或 MeSH 中的文字或短语;"9"为把检索只限于人类研究和有完整文摘在线、以英语写成的资料。如检索到的题目太少,可将只限全文的限制解除,再作检索。如所获结果甚多,由"8"起有些条目可以去除。

病史

取得完整病史的基本方法见表 5-2。先请病人以自己的语言说明就医的原因。促使病人就医的原因可能很多,但应请他(她)从中选出一或两项最重要的情况。还要让病人放心:其他有关情况医生也不会放过,只是希望了解哪点是对病人最重要的。通常最好是请病人指出促使就医的症状或病征,而不是某项诊断。不是让病人说"我来这儿看糖尿病的",而是要引导他说"我是因为血糖有点高而来就医的。"

现病史

首先应以非限制性问题(open-ended questions)请病人以自己的语言描述他的问题。以后再通过一系列特定问题,作进一步了解或阐明某些要点。应按病人所述过程顺序提问,目的是了解个别问题。对急病患者,医生要压缩非限制性讨论的时间,立即转入最重要的特点,以便迅速进行检查和处理。一般说来现病史包括以下内容:

- 起病情况和发生顺序
- 症状发生部位
- 症状特征(性质)
- 症状轻重
- 引发、加剧和缓解因素
- 以前是否有过这样或类似问题;如有,当时是否有过诊断

最后,请病人说说自己认为问题缘何而起或他自己担心的是什么,也很有帮助。这样做常能发现其他有关情况,也使病人感到医生是在尽量满足病人的需要。

过去病史和手术史

在病人叙述现病史时,就能获得很多过去病史和

表 5-2

病人提供的病史

病人特征

年龄,性别,民族背景,职业

就医的主要原因(主诉)

说明来此的主要目的(一般以病人自己的语言表示)

与病人医疗有关的其他医生

包括病人确定的主要医生和把病人转来的医生。记录接触情况可用于所有医生(他们也应得到接诊信息)

促使病人就医的当前原因

按时间顺序确定就医指征的演变情况,再说明各项主要症状。最好首先让病人提出促使他就医的原因,而不是医生最后认为最重要的是什么

注意不要"过早关门",即信息尚未收集完全已先提出诊断

过去病史和手术史

记录与现在问题无关的其他病史及手术史

记录所用一切处方药和非处方药及其剂量(注意了解服用维生素和草药情况)

变态反应和不良反应

记录对药物和食品有过的变态反应,记录具体反应(如荨麻疹)。注意区分对药物的变态反应、不良反应或耐受不良(如非类固醇抗炎药引起的消化不良)

社会和职业史

记录病人当前家庭和病人的典型一日情况。职业史应侧重可能与现病有关的当前与过去就业史。退伍军人应了解军旅史,包括战斗接触、服务年数和地区

危险因素

包括吸烟史,吸食违禁药物情况和性传播疾病的涉险因素(包括人类免疫缺陷病毒和肝炎)

家族史

一级血亲中任何病史,家庭成员中可能成为病人危险因素的各种情况(如年轻时的心血管病、恶性病变、已知遗传病、长寿等)

系统回顾

系统回顾未被涉及的各项:皮肤、造血、头、眼、耳、鼻、咽喉、心血管、呼吸、乳腺、胃肠、生殖泌尿、肌肉骨骼、神经、内分泌、精神等系统。要特别注意关问性功能,因为这是病人一般不会主动提供的信息

手术的信息。但是明智的医生对病人说的过去情况，不能尽信无疑。病人可能遗忘一些，可能认为过去的事与现在的问题无关，也可能只是感到不想谈论过去的事。采用非限制性谈话方式，如说"请讲讲我们尚未讨论到的其他病史。""是否作过任何手术?"等，就能促使病人考虑其他事项。查体时，对未作说明的手术或创伤瘢痕，也应注意关问。

有关变态反应(第28章)的信息，也是特别重要但又不无难度的。病人对不良反应及耐受不良的情形，未必会归咎到变态反应，而很多疑为变态反应的情况，并不是真正的药物变态反应。声称对青霉素过敏的病人，皮试有反应的不到20%。了解病人对药物的实际反应，也有助于确定它是否确为变态反应。

社会和职业史及危险因素

社会史不但能收集到重要资料，还能加深对病人独特价值、支持系统和社会情况的了解。收集社会史要因人而异，做到以医生为中心的提问和以病人为中心的对价值与关注事项的表达。

注意收集可能影响疾病的危险因素，包括对吸毒的非审判性评估。吸烟史要包括鼻烟、嚼烟、雪茄和烟卷吸嗜史(第14章)。饮酒史要确定酒量和对病人生活的影响(第17章)。过去和现在服用违禁药品、止痛药、镇静剂和静脉吸毒等情况，都应关问(第30章)。性生活史应有当前性活动情况，包括性伴侣人数和过去情况。就业史包括当前和过去从业情况、部队经历和重要癖好。对退伍军人应了解战斗史、服役年数和地区。

医生还要了解病人的社会经济状况、保险情况、获取药物的能力以及过去和现在由于这些因素对病人医疗的影响而构成的保健障碍(第4章)。配偶和生活状况[即病人与谁生活在一起，什么是病人的明显应激物(stressor)]也能成为疾病的重要危险因素，应确定怎样对病人的医疗最好。要了解病人的价值观，包括有无先期医疗指示(第3章)。医生应坦诚关问并记录最近亲属(next of kin)、代理决定人、紧急情况的联系人、社会支持系统以及可能得到的经济和身心支持。

社会史要注意病人个人情况和医患冲突。了解病人的生活习惯和社会情况，能进一步了解危险因素，对建立良好的医患关系，安排最佳医疗方案也是至关重要的。

家族史

病人家族史在医学遗传学认识突飞猛进的今天，意义更为重要。家族史本身，虽不可能据以作出任何诊断，但能对病人可能受累于某些病变(它的数量也在不断增加)的概率作出风险评估(如心脏病、乳腺癌、阿尔茨海默病等)。常见病如心脏方面，还应进一步了解一级血亲中的起病年龄和由此造成的死亡情况(第47章)。如病人反映一级血亲中有过心肌梗死，则病人有心肌梗死家族史的LR是19。但病人对无此病史的了解可能不多，因此无心肌梗死家族史的报道只能使可能性减低1/3。一般说来，报道家族史的特异性远远超过它的敏感性，例如有特发性震颤(essential tremor)的病人(第444章)中，只有2/3报道有家族史，而实际上这些病人中95%都有一级血亲罹患此症。遗传病认识的提高，要求医生不但要改进了解家族史的技巧，还要掌握落实这些信息的方法。

系统回顾

系统回顾(review of system)是对各主要脏器系统的结构性评估。通常侧重在现病史中未涉及的内容，使检查者以规范的方法，了解可能遗漏的症状。实际运作时，可以是问的方式，让病人填写预制问卷表，完成系统回顾。如果是直接收集这方面的资料，最好是不用非限制性问题，而是以直接提问方式，直奔主题。如"近来视力有过改变吗""近来有过气短、喘息或咳嗽吗"。这些方法的相对价值尚未充分研究。有人估计通过系统回顾，能从中发现新的重要诊断的仅约10%。虽然如此，系统回顾在发现问题和对病人整体情况的全面了解上，仍不失为一有效途径。

体检

陪伴人

所有病人(无论男女和年龄)在调查时面对提问大多反映不喜欢有人陪伴，现在还不清楚作出这种反应是否代表他们的真实感觉，还是只想表达一个"正确"的反应。不过很多成年妇女(29%)和少女(40%)的确希望在男医生检查乳腺、盆腔及直肠时，

最好有人陪伴,特别是第一次检查时。检查者应让病人决定是否要有人陪伴,如果医生和病人是不同性别的,应考虑陪伴。很多医生都愿有一陪伴,以缓和自己由于性别不同而带来的焦虑;如果病人对检查有顾虑,也需要从陪伴得到保护。

生命体征

生命体征(vital signs)常由护士或助手记录。传统的生命体征包括脉率、血压、呼吸频率和体温等项。近来又以种种原因提出所谓"第5生命体征"。这些"新"生命体征中,最获公认的是病人对疼痛的定量评估。

脉搏记录不应只限于频率,还应包括节律。医生常以握持病人手腕触摸脉搏而开始体检。在这种友善的初步接触中,即可了解病人脉搏是否规律。

血压不正常时,很多医生都会再次测定。最易造成差异的器材方面原因是血压计的气袖大小(第63章)。很多成人须用大号或成人气袖,窄气袖能使收缩压/舒张压发生(-8~+10)/(+2~+8) mmHg的改变。反复音(Korotkoff音,第1期)的出现即为收缩压。气袖放气至可触压上约(20~30) mmHg时Korotkoff音减弱,压力解除时此音消失(第5期)。声音消失时为舒张压。美国心脏学会主张每次测得值应向上2 mmHg处取准。

呼吸频率应在观察病人有无呼吸困难的同时测得(第81章)。呼吸困难(dyspnea)的主观感觉是由呼吸费力(作功增加)而感受到的。检查者应注意病人是呼吸急促(tachypnea)(呼吸频率增加)还是减低(hypopnea)(呼吸频率变慢或浅表)。呼吸加速不一定都有通气过度(hyperventilation),后者是指肺泡换气增加致使动脉二氧化碳水平减低(第100章)。如怀疑为肺炎的病人检查时发现呼吸急促的概率也只有63%。

成人体温一般都应以口腔电体温计(oral electric thermometer)测定,它与传统的水银体温计测得值相当,而使用时更安全。直肠温度计测温可靠,但测得值比口表高出0.4℃。相形之下,新式耳膜体温计就可能比口表相差更多(-1.2℃~+1.6℃)。

保健组织鉴定联合会(JCAHO)是主张对疼痛进行自测的主要倡导者,一般分为0~10级(从无痛至有生以来最剧烈疼痛)(第29章,第427章),用于所有住院病人。但是所定标准用于临床诊断的筛检,是否切实可信和适用,尚待澄清。

头颈

面部

观察面部,主要是审视两侧对称性。面部特征如不对称,应注意找出原因。可能引起不对称的病因包括皮肤损害(第472章)、脑神经麻痹(第423章)、腮腺肿大(第467章)和Horner综合征的睑下垂(第460章)等。有些病变可使面部发生对称性改变,主要如肢端肥大症(第237章)、库欣综合征(第240章)和帕金森病(第443章)等。

耳

医生如不特别关注,可能疏漏听力缺失(第470章)。如病人听不到耳语声,则存在听力缺失的可能性大为增加(LR 6.0)。耵聍栓塞(cerumen impaction)是很易治疗的导致听力减低的疾病。耳镜检查鼓膜,应能见到一半透明膜和明显光锥,后者是鼓膜与槌骨相接处。有关成年病人耳镜检查的观察差异,研究资料尚甚少见。

鼻

患者常以鼻症状而来就医,如自行诊断的鼻窦炎、打鼾等。检查鼻孔有无息肉,后者表现为阻塞性闪亮的黏膜肿块。暗室透照(transillumination)可用于诊断鼻窦炎(sinusitis),特别是伴有脓性分泌物时,而病人反映对减充血剂(decongestants)和抗组胺药(antihistamines)收效不佳,上颌牙痛,并有异色鼻溢(第468章)。这些病人存在细菌性鼻窦炎的LR >6。

口腔

患者牙齿质量与营养直接相关。普通内科医生如发现病人有牙周病(periodontal disease)或龋齿(dental caries),即可肯定需看牙医(LR >4.0)。但是即使无以上发现,也不能排除牙医的需要(LR 0.7),对所有病人都应鼓励他们定时接受牙科检查。普通内科医生发现的口腔癌前损害如黏膜白斑病(leukoplakia)、结节、溃疡等,一般都应再由牙科医生核实(LR >6.5)(第467章)。吸食无烟烟草制品的病人,发生口腔癌前和癌性损害的风险明显增加

(第14章)。颊和口底双手触诊,有助于潜在恶性损害的发现(第467章)。

眼

眼的检查由简单视诊开始,注意眼睑是否对称、眼外运动、瞳孔大小和反应以及是否发红(第465章,第466章)。外眼运动失常,病因有非麻痹性(一般为慢性,始于儿时)和麻痹性(第Ⅲ、Ⅳ或Ⅵ脑神经麻痹)。瞳孔异常有对称性亦有非对称性[瞳孔不等大(anisocoria)]。红眼应根据睫状充血类型、疼痛、影响视力和瞳孔异常等归类。通过眼的系统检查,普通内科医生也能对结膜炎、巩膜表层炎或巩膜炎、虹膜炎和急性青光眼等作出评估。

常规检查视力,有助于肯定或否定病人有关视力减低的诉述,但对有视觉症状的病人,不能代替正规眼科检查(第465章)。白内障(cataract)可由直接眼底镜检查发现,但普通内科医师恐难胜任此项检查。

在以眼底镜确定视神经乳头[视盘(optic disc)]后,就应注意乳头边缘是否清晰、颜色和中央杯(视杯)大小与总直径关系(一般小于视乳头半径)。细心的检查者能由静脉的自动搏动而得知颅内压正常。视乳头异常包括萎缩(乳头发白)、水肿(乳头发红、充血、边缘模糊)、青光眼(视杯大而苍白,视网膜血管潜行并可向鼻侧移位)等。普通医师检查,难以确定早期青光眼性改变,因此高危病人青光眼的眼科检查应列为常规。

检查视乳头后,应注意鼻上和鼻下象限血管有无视网膜出血及损害。聚光中央凹时,从鼻侧向颞侧象限行进,可使乳头收缩的风险减少。瞳孔开大有利于检查。不过散瞳虽能提高直接眼底检查结果,但对糖尿病者(第242章),仍应常规安排眼科医师检查,以发现糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy),因为一般内科医师的检查能力,恐难胜任糖尿病性视网膜病的检查,也不能胜任对此的随访。

颈

颈动脉搏动

颈动脉搏动触摸时应注意波形及其与心脏搏动的时间关系。颈动脉搏动波形异常,反映潜含心脏异常(如主动脉瓣狭窄),但一般只有在发现心脏搏动异常或杂音后才能识别(第46章)。

很多医生注意在颈动脉上听取血流杂音,因为无症状的颈动脉血流杂音与老年病人的脑血管与心脏病变发生率增多有关(第439章,第440章)。但是血流杂音对高度狭窄的预报价值并不高(有血流杂音时存在高度狭窄的LR为1.5,无杂音时为0.67),使人对这项检查的实用性提出质疑。

甲状腺

检查甲状腺,以站在病人身后,双手轻柔触扪最为适宜(第239章)。让病人饮水,在下咽时触扪,可以提高触诊质量。此时可以感到甲状腺在手指下滑过,但此举究竟能在多大程度上提高对甲状腺肿大和结节的检查,尚未作过严格评估。侧面观察亦甚有助,因为甲状腺在环状软骨和胸骨上切迹间向外突出,即提示甲状腺肿大。一般内科医生应对甲状腺正常或增大作出评估,他们得出甲状腺肿大印象时的LR几达4.0,而他们认为甲状腺大小正常时实际存在甲状腺肿大的可能性也很小(LR 0.4)。

淋巴系统

在对甲状腺进行触诊时,也能发现颈淋巴结肿大(第164章)。在锁骨上区、腋窝、滑车上区和腹股沟等处,也能触及淋巴结。只限于一个区域的单纯性淋巴结肿大常见,仅此一项,一般并不表示潜含某一重要病变。但单个区域出乎意外的淋巴结明显肿大或弥漫性淋巴结肿大,则较重要。热病、潜含癌症和炎症性病变时,上述部位有无淋巴结肿大应列为常规检查项目。

胸部

注意病人体姿,可能发现背部侧弯(scoliosis)或后凸(kyphosis),患者可因骨质疏松而使身高减低(第258章)。如病人诉背痛,应触扪脊柱和椎旁肌,有无痉挛和压痛(第429章)。强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)时,可由手法检查了解活动受限情况(第279章),但侧向活动缺失的病史,同样也能提示早期脊柱炎。

肺

肺的检查由胸部形态的观察开始,但被认为是阻塞性气道病典型表现的桶状胸(barrel chest),实只见于严重受累的病人(第81章,第85章)。胸部触诊和叩诊对病史、听诊和胸片究竟能起到多大补充作

用,仍未明了。医学生们在记录听诊改变上,比肺科专家更不一致。有无附加音(喘鸣、捻发音、啰音)存在,不同检查者所得结果可信度甚高(κ=0.30~0.70)。提示慢性阻塞性肺病可能性增加的最佳线索是吸烟40包1年以上的病史(LR 19)。如有喘鸣(LR约3.0)或喉向下移位至距胸骨4 cm内(从甲状软骨顶至胸骨上切迹间距离;LR约3.5),亦可使阻塞性肺病的可能性增加。

心脏

患者应在坐位和卧位接受检查(第46章)。一般是在患者坐位时由心前区听诊开始心脏检查。多数检查者的听诊顺序是:主动脉瓣区、肺动脉瓣区、胸骨左缘、心尖部。主动脉瓣区听诊时,请病人向前倾身,可使主动脉瓣杂音强度增加。患者取左侧卧位时触扪心尖搏动,有助于发现心尖搏动的移位,并能发现可触及的S_3。如心尖搏动在锁骨中线外侧,则放射线相片上发现心脏扩大的可能和射血分数(ejection fraction)<50%的可能皆明显增加(LR约3.5及6.0)。

进行系统心脏听诊,有助于检查的条理化。首先是听取心音,注意时间、强度和呼吸时的分裂情形。第一和第二心音像心包摩擦音一样,都以膜式听诊器听取最为真切;奔马律(gallop)(S_3和S_4)则以钟型听诊器为佳。杂音(murmurs)音调高低不一,视其源出部位而异,可能须由膜式更换为钟式听诊器,以利评估(表46-6)。杂音发生部位、时间、强度、放射情况和呼吸时改变等,皆应记录。心前区常规检查完全正常的人,听诊时一般无需再以特殊手法(如Valsalva动作,突然蹲或站时听诊)进行检查。

心脏检查的可靠性和准确性,是人们深为关注的。如果是对病人(而不是装病者),发现S_3和S_4实属偶然,不同检查者发现的一致性,似亦不能增加检查的经验。虽然如此,任何检查时发现左室收缩功能失常都是有用的(确定射血分数<30%的LR>4.0)。心脏病专家检查收缩期(κ=0.3)和舒张期杂音的可靠性较大(单纯一致性94%)。有证据显示在"实验"情况下发现异常,能因观察者的经验而增加,但对病人尚未见到同样情形。

乳腺

决定乳腺检查准确性的最重要因素是检查时间长短、病人体位、对乳腺边界的细致评估、检查方式以及检查者的手指位置、运动和压力等(第204章)。虽然如此,不同观察者仍有相当差异(κ约3.0~0.6),因为这些检查内容在医生中往往也是因人而异的。为使检查的敏感度最高,乳腺检查时间总共要用到5~10分钟,而一般普通内科医生很少会用这样长的时间去检查。医生须知乳腺检查可能会使他们(或病人)感到不适,因此有人陪伴在侧,有利于医生在信任中深入检查。

检查乳腺应以指腹,患者仰卧,先将手置于前额(使乳腺外缘平整),再置于肩(使乳腺内缘平整)。检查者的手指作小的圆形运动,向上和向下平行推进,遍及全乳:从锁骨到胸罩线。乳腺癌性肿块与良性肿块检查时很难区分,但如肿块固定,或肿块直径达2 cm,则癌的LR约2~2.5。

腹部

无腹部病变症状或危险因素的病人,腹部触诊与听诊很少会有重要改变(第130章)。唯一需要说明的是对腹主动脉无症状性扩张的老年病人的触诊,如能发现,即甚有用(检出直径>4 cm的动脉瘤LR 15),但小至中等大小动脉瘤则多疏漏(第75章),触诊技术经过专门培训后,普通内科医生在腹主动脉瘤之有无上常能获得共识(κ=0.53)。

对可能有腹部症状的病人,应在症状引导下进行检查。如病史提示为急性问题,检查时首先要注意是否有需要外科处置的情况。

急性症状的病人,腹部听诊须注意肠鸣音,以探讨肠梗阻之有无。无胃肠症状、触诊时亦无改变的病人,听诊血流杂音的重要性,主要是针对高血压病人的肾血流杂音(第63章,第124章)。高血压病人如有腹部血流杂音,收缩期和舒张期都能听到,即高度提示肾动脉狭窄性高血压(LR约40)。

肝

发现肝病主要依靠病史和实验室检查(第148章)。等到查体时已有体征出现,肝病一般已到晚期。体检时首先出现的与肝病有关的改变是在肝外。应注意腹水、末梢水肿、黄疸及脾大等肝病症候。如肝本身肿大,应由肝缘触诊开始,但在肋缘下触及肝缘,只是使肝大存在的可能性稍见增加(LR 1.7)。肝上缘可

由叩诊检出,如跨度 <12 cm,肝大的可能性也减低。在无已知诊断(如肝癌)的情况下,肝区听诊罕有助益(肝癌时可能有肝血流杂音)。

脾

未疑有脾大的病人,检查脾大几皆无所获(第164章)。十多岁健康少年中,约3%能触及脾。检查脾大,先应在左上腹部通过叩诊检出浊音。患者仰卧,吸气和呼气时在左腋前线最下方叩诊。如无浊音,则触诊结果不能肯定也不能排除脾大,须作影像检查(超声或核闪烁摄影)。叩诊有浊音,触诊能扪及脾缘,临床亦疑有脾大,这样的病例脾大当可肯定。以下3种方法皆可用于触诊(κ 约0.2~0.4):右手触扪,左手置脾后,反向施压;一手触扪,不作对抗施压(以上2法患者皆取右侧卧位);病人仰卧,左拳置左肋椎角下,检查者试图以手钩脾。

肌肉骨骼

成年病人的肌肉骨骼检查几乎都是由症状推动的(第273章,第277章)。局部筋骨症状广泛存在,而医生们接受的有关这类病变的检查和处理的正规临床培训甚少,这与普通内科医生的日常诊疗工作是很不相称的。

多数人背部都曾有几处痛点(第429章),背痛是门诊病人第二常见病因,仅次于上呼吸道病。目的是肯定该背痛不是系统性病变所致,以及排除神经外科急症。病史即有助于排查内在系统性疾病的可能性(注意年龄、系统性恶性损害史、原因不明性消瘦、疼痛历时多久、过去治疗收效、静脉吸毒、尿路感染、发热等情况)。坐骨神经痛病人中反映腰椎间盘突出的最重要体征极为可靠,如同侧直腿上举时疼痛,对侧直腿上举时疼痛,踝或大趾背屈无力(κ 皆 >0.6)等。

普通内科医生对膝部不适的成年病人,检查时应注意半月板及韧带撕裂。显示前十字韧带撕裂的最佳手法是前曳即 Lachman 手法:股骨固定,将胫骨拉向检查者时,即可发现无分离的终点。检查疼痛的方法不一,爆裂音或沿股胫间关节线作磨研动作,可用于半月板撕裂的检查。像很多肌肉和骨骼病变一样,病史和各种临床所见中,没有一个单项发现在矫形检查中堪称准确无误的。

肩部检查意在了解活动范围、引起不适的动作以及对功能障碍的评估。髋部骨关节炎可由髋受累处内旋和外展受限而获悉。普通内科医生常根据放射线相片所见来决定是否需请矫形医生诊疗,但在病变早期实无需常规拍片。病人感受的疼痛和病废程度,可能促使他要求确诊并请外科检查。

手、足也可见到骨关节炎(局部或为系统性病变的一部分)(第287章)、类风湿性关节炎(第278章)、痛风(第288章)及其他结缔组织病征象。除局部筋骨病如腕管综合征(carpal tunnel syndrome)外,还有些内科和神经科情况也须立即常规检查肢体远端,以防发生并发症[如糖尿病性神经病或溃疡,遗传性感觉运动性神经病(爪形趾畸形)]。

皮肤

皮肤应在良好照明下系统检查(第472章)。最好请病人指出有没有让他特别担心的皮区。对黑色素瘤(melanoma)的某些最重要特征(不对称、颜色杂乱、边缘不整)的认识,检查者观点的一致性可从极高到中度(第476章)。但医生确定黑色素瘤的总可能性可达何程度,仍无充分研究。如有以上任何一项征象,或直径 >6 mm,则识别这样损害的特异性可达或大于95%,应转皮肤专科医生处理。反之,普通内科医生检查的敏感性就未必很够(50%~97%),因此有黑色素瘤危险因素的病人应常作检查,或转给皮肤科医生。

基底细胞癌(basal cell carcinoma)和鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)比黑色素瘤更为少见(第476章)。这些损害都能在常规检查时发现,检查时要特别注意鼻、面、前臂和手等阳光裸露区。

神经系统

神经系统的检查,详见本书第423章。

精神检查

一般检查时,很多精神(包括认识)方面的评估,在了解常规病史和作系统回顾时已可完成。观察病人行为举止、情感、面部表情等,就能感觉到内在精神状况。通过病人问卷收集到筛检性问答和系统回顾时,医生注意病人回应情况,确定是否有抑郁症状。

所有成年病人都宜用有针对抑郁症状的专门问卷。

生殖器和直肠

盆腔检查

完整检查应包括外生殖器、阴道和宫颈外观(窥器下)以及子宫和卵巢的双手触诊(bimanual palpation)(第205章,第248章)。盆腔检查的精确度不定。在紧急情况下,住院医生与急症医生在宫颈活动压痛、子宫压痛、附件压痛和附件肿块等检查上,认识一致的不多(κ为0.2~0.25)(第345章,第348章)。但妇科医生检查到的子宫大小与盆腔超声检查测得结果是很平行的。无症状妇女中,约10%~15%也能检查到某些异常改变,1.5%卵巢有异常改变。但用于卵巢癌筛检则作用有限,因为体检发现早期卵巢癌的敏感度很低(第205章)。

男性生殖器

检查男性生殖器,首先应注意阴茎包皮是否已做环切和皮肤有无损害(如溃疡或疣)可见。触诊须明确两侧睾丸是否都在阴囊。触扪附睾和睾丸有无结节。像卵巢癌一样,睾丸癌发生率很低,说明多数结节都是良性的(第206章,第247章)。

前列腺应从各方位检查,注意表面是否不规整,各处硬度是否一致(第207章)。估计前列腺大小,可因检查者的手指大小而发生误会。最好以宽度和高度的厘米数评估前列腺大小。

直肠

患者可取侧卧位进行检查,但检查者姿势可能甚为局促(第130章,第147章)。妇女的直肠检查可作为双合诊的一部分,即把示指放在阴道中,第3指进入直肠,触扪直肠阴道缺损。男子可取立位,靠在诊察台上,亦可仰卧而屈髋、膝,进行检查。后面这种方法虽不常用,但它有利于前列腺检查,检查者手指很易触及前列腺。

直肠检查首先是观察肛周区皮肤有无损害。指套充分滑润,即可把手指置于肛门,轻轻施压的同时,请病人作大便样向下用力。此举可使手指进人直肠。正常直肠反应是环绕手指的肛门括约肌紧缩。检查者应以完全插人的手指环行触扪,检查包块。撤出戴套手指时,应将沾附的粪便,涂抹在愈创木脂卡上,作大便隐血试验。作为直肠结肠癌的筛检测试,指诊检查虽不能代替病人自己收集的粪样测试(或其他筛检方法,如可屈式乙状结肠镜或结肠镜检查),但对可能有消化道出血的病人还是必要的。

检查小结

医生应将有关阳性和阴性发现向病人作出总结,对不能确定的事,也应郑重说明,但同时应提出行动计划(如告诉病人“下次复查”)。接下去要做的化验、影像及其他检查,也要说明缘由。还应拟定今后反馈信息和把结果告诉病人的方案,特别是有可能要反馈坏消息时。有些医生还问病人有没有掩盖“任何其他情况”。病人在就诊结束时补充说明的新信息,可能是他先前不敢吐露的(如病人说:“顺便说一句,医生,我常有胸痛”)。但并不表明这就不太重要。但如说的似乎无关重要,也可安慰病人,允诺在电话随访或下次就诊时再为检查评估。

今后展望

通常认为医生的诊断技能正在走下坡路,但是这种设想并非是先有大量评估为依据而提出的。大量证据表明:通过科学途径,了解临床检查中哪些是有价值的,哪些是没有价值的,也使临床诊断师有了一套核心技能。因为以合适费用为病人争取到良好的结局,主要是由临床检查时获得的信息质量推动的,因此继续把科学原理运用到病史和体检中,应该是使诊断技能更为提高的事。

推荐阅读

Bates B, Bickley LS, Hoekelman RA. A guide to physical Examination and History Taking. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1999.

有关体检和病史收集方面的名著,插图丰富,是指导一般临床体检的佳作。

Oboler SK, Prochazka AV, Gonzalez R, et al. Public expectation and attitudes for annual physical examination and testing. Ann Intern Med, 2002, 136:652－659.

作者的研究证明:如果收费合宜,公众一般都要求每年体检一次。

Society of General Internal Medicine: Website for Clinical Examination Research Groups. Available at http://www.sgim.org/elinexam.cfm.

公布美国普通内科学会网址,个人由此可以检索有关临床检查方面的论文,美国医学会出版的"临床合理检查系列"书目亦可查得。

(王贤才 译;郑伯承 校)



第 6 章

临床决策资料的解释

Thomas H. Lee

所有医生的职业生涯中，关键的功能就是收集和分析临床资料。必须在这些资料的基础上作出决定，包括什么治疗策略最适合于患者，或在选择最好的策略前是否需要收集进一步的信息。这个作决定的过程是将科学与艺术结合起来的过程，在其中医生必须将各种需要操心的问题综合分析，这包括采取不同的策略后患者最可能的转归是什么，患者可能出现的最坏转归是什么，这些策略中患者最喜欢的是什么？

对这些问题中的任何一个，医生都极难得出确定的答案，因此医生很自然地倾向于收集尽可能多的信息后再作决定。这种方法忽视了收集信息过程中固有的危险。此类危险中有些是直接的，如进行冠状血管造影有导致脑血管意外的风险。另一些危险则是间接的，如进行血液培养可能导致污染的结果，这结果又导致进一步的血液培养、不必要的抗生素治疗、以及住院时间的延长。

还有一个令人担心的事是收集信息所需的费用，包括做试验本身的直接成本以及以试验结果为基础作出的决定产生的间接成本。在今天以及可预见的将来的卫生事业中，有造诣的医生必须能考虑成本问题，并将对保健的管理结合进其核心能力中。可用的保健资源，其发展速度跟不上医学进展的要求以及人口老龄化的速度。如果能得到资源来治疗很可能从中受益的患者，医生必须有能力鉴别出低风险的患者，然后斟酌是否将这些资源给他们使用。

对医生来说，此时存在 3 个关键的问题：我是否应进行什么试验以改进我对诊断或预后的评估？什么试验是最好的试验？什么治疗策略最适合该患者？

是否应开出化验单？

是否开出化验单的决定，取决于医生和患者是否愿意奉行此管理策略（该策略带有当前的不确定程度）。此决定受多种因素的影响。这包括患者对诊断和治疗干预的态度（如幽闭恐怖症的患者更愿意接受血管造影而不喜欢磁共振检查）以及试验本身提供的信息。不做某项试验的决定也应考虑为一种能收集信息的策略，因为观察患者时收集到的资料通常会减少对诊断和转归的不确定性。

来自试验的信息，其影响常表达为**概率**（表 6-1）。概率为 1.0 意味着一个事件肯定会发生，而概率为 0 则意味着该事件的发生是不可能的。当对患者来说，所有可能的事件都给予了概率时，这些估计的总和为 1.0。

用**优势**（odds）代替概率将不确定性量化，这样做常是有用的。比值为1:2表明事件发生的可能性仅为事件不发生的可能性的一半。比值与概率的关系可用下述公式表示：

$$优势 = P/(1-P)$$

此处 P 为事件的概率。

性能特征

用以描述试验性能的关键术语包括敏感性和特异性。关键的是应注意这些参数对试验的描述，在理论上是正确的，而无论这些试验应用于什么样的患者群体。但是，研究表明这些试验性能常常是以经严格挑选的患者人群为基础的；因此当试验应用到临床实践中时试验的性能就不那么好了。举例说，如果在低风险的人群（如高中生）中开展检查前列腺癌的试验（如前列腺特异抗原试验），则检查结果难得是异常的。另一方面，在良性前列腺肥大的男子中进行此项试验，则虽然没有前列腺癌却常见假阳性的结果。

虽然研究人员对试验的性能感兴趣，但作出医学决定的真正的重点是患者。因此，无论试验结果是正

常的还是异常的,医生更感兴趣的却是患者患有某具体疾病及其转归的概率是多少——也就是说,阳性或阴性结果的预期值是什么。这些预期值来自什么人群,它们对这些人群就极为敏感。举例说,如果一个无症状的患者接受运动负荷试验,结果是异常的;另一个有运动后胸骨下胸部压迫感历史的患者也接受同样的试验,也得出同样的异常结果;则此同样的阳性结果的预期价值对前一位患者而言就要低得多。Bayes 定理(见后文)提供了一个框架,借以分析试验结果与患者试验前疾病概率之间的相互影响。

性能特征虽有助于诊断,但其价值受到限制,因为没有什么试验真能提供二歧(即"阳性"或"阴性")的试验结果。一些试验,如运动负荷试验有好几个参数(如 ST 段偏离、运动持续时间、血液动力学应答),这些参数有助于观察患者的情况;而许多血液试验(如前列腺特异抗原)的判断却千差万别,这取决于接受试验者的年龄和人们是否愿意"丢失"患者。此外,那些需要人去解释的试验(如放射检查)特别受报告结果中变异性的影响。

BAYES 定理

试验结果对患者患某种疾病的概率的影响最早被 Thomas Bayes 量化。Bayes 是 18 世纪英格兰的牧师,他设计了一个公式,用以计算存在阳性试验结果时患病的概率。Bayes 定理的经典表示方法十分复杂,

表 6-1

关键的定义 *

概率 = 表示某事件发生的可能性的数字,在 0 ~ 1 之间
优势 = (事件发生的概率)/(事件不发生的概率)

试验性能特征
敏感性 = 确有某种疾病而试验结果亦异常的患者百分数
特异性 = 未患某种疾病而试验结果正常的患者百分数
阳性预期值(PV +) = 试验结果异常又确实患某疾病的患者所占百分数
阴性预期值(PV -) = 试验结果正常又未患某疾病的患者百分数

Bayes 分析
试验前概率 = 试验结果得出前某种疾病的概率
试验后概率 = 新信息获得后某事件的概率

$$试验前比 = \frac{试验前疾病概率}{1 - 试验前疾病概率}$$

$$似然比 = \frac{患病者中结果的概率}{非患病者中结果的概率}$$

*注意:此处所谓"疾病"可意指一种情况(如冠状动脉性心脏病)或一种转归(如手术后心脏并发症)。

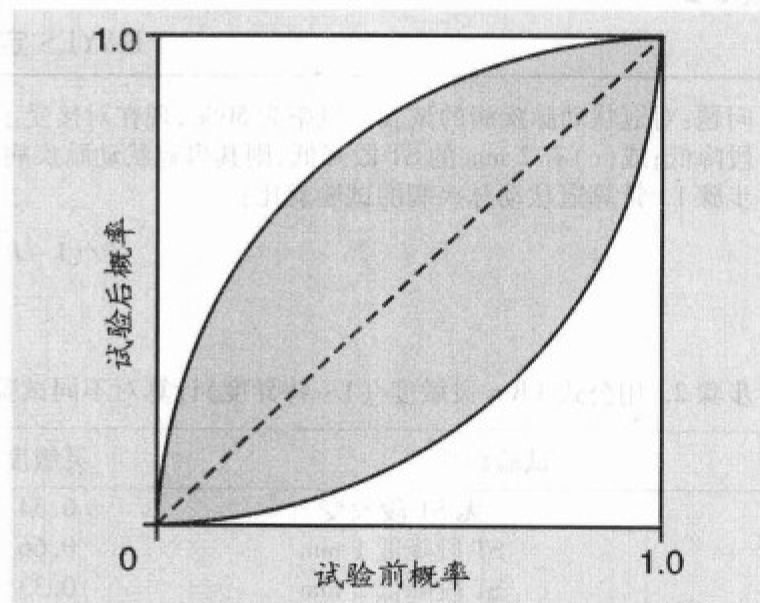


图 6-1 不同的试验结果对患者患某种疾病概率的影响。X 轴描述患者患某疾病的试验前概率。若试验没有价值,则试验后概率(虚线)与试验前概率毫无区别。异常的试验结果能提高患某病的试验后概率,如图中凹面向下的弧线所示。而正常的试验结果却能降低试验后概率。

很难使用。后来人们设计了此定理的更为简单的形式,称为**优势比**(odds ratio),它描述了在对具体患者进行诊断或转归判断时试验结果对试验前比(表 6-1)的影响。

为了计算疾病的试验后比,可将试验前比乘以某具体试验结果的似然比(LR)。Bayes 定理形式用数学公式表示就是:

$$试验后比 = 试验前比 \times LR$$

似然比是将患病者中该具体试验结果的概率除以非患该病的患者中同样试验结果的概率。换句话说,似然比就是将试验结果的灵敏度除以假阳性率。无价值的试验(如掷硬币并说"正面"是异常结果)的似然比会是 1.0,因为患该疾病的患者中有一半有"阳性"的试验结果,同样不患该疾病的患者中也有一半会得出"阳性"的结果。因此,这样的试验对患者患某疾病的似然比并无影响。似然比的数值比1.0高得越多,该试验结果就越能提高患者患某疾病的概率。对低于 1.0 的似然比来说,该比率越接近于0,患者患该疾病的概率就越低。

用图形(图 6-1)来表示的话,无价值的试验(图中用虚线表示)不能改变试验前概率,而有用的试验结果为异常或正常,却能分别将概率升高或降低。请注意,对某患者而言,如果某疾病的试验前概率已经很高,则异常的试验结果只能轻微改变患者的概率,但阴性的结果却使患该疾病的概率明显降低。同样,

表 6-2

BAYES 定理的优势比举例

问题:对冠状动脉疾病的试验前概率为 50%,现在对接受了运动负荷试验的患者而言,若(a)无 ST 段改变,(b)有 1 mm 的 ST 段降低;或(c)有 2 mm 的 ST 段降低,则其患冠状动脉疾病的概率是多少?

步骤 1. 计算冠状动脉疾病的试验前比:

$$P/(1-P)=0.5/(1-0.5)$$
$$=0.5/0.5$$
$$=1.0$$

步骤 2. 用公式 LR = 灵敏度/(1 - 特异度)计算对不同试验结果的似然比(资料来自文献收集)

试验结果	灵敏度	特异度	似然比
无 ST 段改变	0.34	0.15	0.4
ST 段降低 1 mm	0.66	0.85	4.4
ST 段降低 2 mm	0.33	0.97	11

步骤 3. 计算冠状动脉疾病的试验后比,并将其换转为试验后概率

试验结果	试验前比	似然比	试验后比	试验后概率
无 ST 段改变	1	0.4	0.4	0.29
ST 段降低 1 mm	1	4.4	4.4	0.81
ST 段降低 2 mm	1	11	11	0.92

若患者患某疾病的试验前概率很低,则正常的试验结果对此概率影响极小,而异常的试验结果却明显提高患该疾病的概率。

举例说,可考虑一下不同的运动负荷试验结果如何影响患者的患冠状动脉疾病的概率(表 6-2)。若患者的临床病史、体格检查和心电图检查表明其患冠状动脉疾病的概率为 50%,则其患病的试验前比为 1.0。根据从已发表的文献中收集到资料得出不同试验结果的似然比。注意,对没有 ST 段改变的运动试验而言,其“灵敏度”即此试验在冠状动脉疾病患者中的结果。而其特异度即无此试验结果的无冠状动脉疾病的患者的百分数。

当不同试验结果的似然比乘以试验前比以计算试验后比,则该比值在无 ST 段改变的患者是降低的,而有 1 ~2 mm ST 段改变的患者此比值却增加。试验后比可以按下述公式转换成试验后概率:

试验后概率 = 试验后比/(1 + 试验后比)

无 ST 段改变的现状如何降低患者患某种疾病的概率,这可以用上面的计算来量化;而 ST 段的降低却增加患病的概率。

Bayes 定理的这种表示方式可用来表明患者试验前患某疾病的概率如何影响其试验后概率。举例说,若一个患者的临床数据表明其冠状动脉疾病的概率仅为 0.1,患该疾病的试验前比可能仅为 0.11。对这样的低风险患者来说,无 ST 段改变的运动试验可导出冠状动脉疾病的试验后概率为 4%,而 1 ~2 mm 的 ST 段改变却能分别导出 33% 或 55% 的试验后概率。

即使临床医生很少进行 Bayes 定理中描述的计算,从这个定理中还是能得出许多与开医嘱进行临床试验的原则有关的重要经验教训(表 6-3)。这些经验教训中最关键的就是:解释试验结果时必须将有关患者的信息结合进去。因此,如果一个低风险的患者接受运动试验,得到一个异常的结果,这不能用作他确患冠状动脉疾病的指征。同样,如果一个高风险的患者得到正常的结果,这也不能用作冠状动脉疾病不存在的证据。

图 6-2 提供一个实例:对一种灵敏度为 85%,特异度为 90% 的试验(如用铊闪烁造影术来诊断冠状动脉疾病),对应于阳性和阴性结果的试验后概率会是怎样的。在患病率为 90% 的高风险人群中,异常结果的阳性预期值为 0.99;而对患病率为 5% 的低风险人群中,如果获得同样的试验结果,其阳性预期值仅为 0.31。同样,正常试验结果的阴性预期值在低风险人群中高于在高风险人群中。

进行多种试验

临床医生常常针对同一个临床问题进行不止一

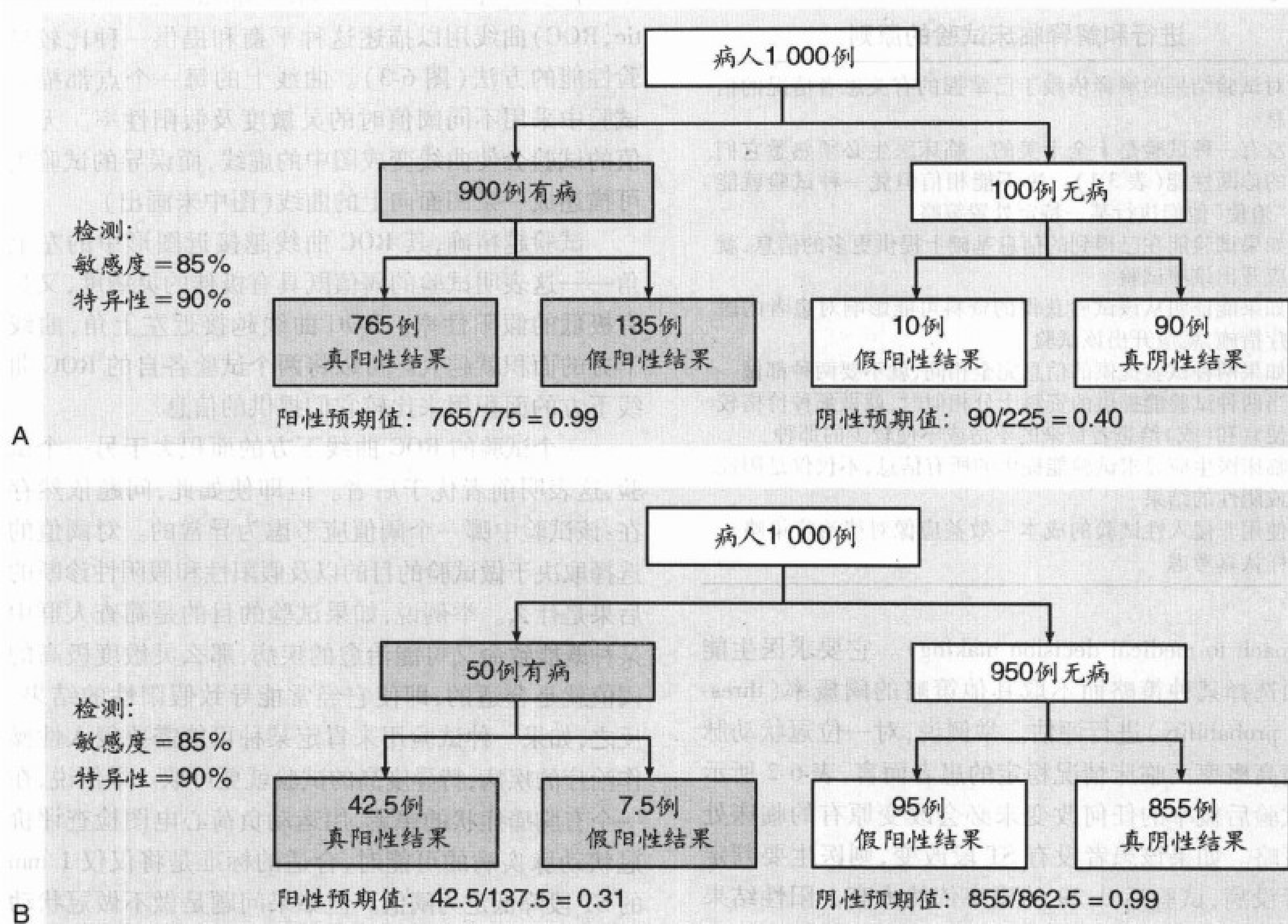


图 6-2 高风险和低风险的患者如何解释试验结果。A. 高风险人群(疾病患病率90%)。B. 低风险人群(患病率5%)

种试验,有时会得到互相矛盾的结果。如果这些试验确实是"互相独立的"——就是说,这些试验并无相同的病理生理学基础——那么用根据一个试验得出的试验后概率作为试验前概率来分析第2个试验结果的影响,这样做就可能是恰当的。

但是,如果这些试验并不是互相独立的,那么此种解释系列试验结果的策略就可能起误导作用。举例说,假设一个低风险人群的肺通气-灌注扫描结果是异常的。一次一次地获得同样的结果并不能真正地每次都提高患者患冠状动脉疾病的概率。在这个极端的例子里,这些试验是一模一样的,因此,进行一系列试验并不能增加信息量。更常见的情况是,临床医生会面对许多其病理生理学基础相关但不相同的试验(如通气-灌注闪烁造影和肺血管造影)的结果。

无论这些试验是否相互独立的,多项试验的表现增加了从无某种疾病的患者身上获得异常试验结果的似然值。举例说,如果一套化学试验包括20种试验,并将每种试验的正常范围设计为包括了95%的健康人,则每个不患某特定疾病的"健康"患者接受任何具体试验后得到正常结果的机会都是0.95。但所有20种试验的结果均为正常的概率为$(0.95)^{20}$。这样,可以预期每一个健康的人都至少有一种正常的结果。因此,除非经缜密思考地使用筛查试验的结果,否则假阳性的结果会使患者接受不必要的试验和操作。

作决定的阈法

即使一种试验能提供信息,该信息也不一定能真正改变对患者的医疗保健措施。例如,一位患者的膝部X线片揭示其骨关节炎非常严重,但拍片此举仅消耗了卫生保健资源却没起作用,因为患者不愿意接受手术。同样,一项试验仅仅肯定了已得到确认的诊断,这也是对资源的浪费(表6-3)。

因此,在开医嘱进行一项试验之前临床医生应考虑一下试验的结果会不会改变对处理策略的选择。这种方法被称为**医学决定的阈界考虑**(threshold

表 6-3

进行和解释临床试验的原则

1. 对试验结果的解释依赖于已掌握的有关患者情况的信息
2. 没有一种试验是十全十美的。临床医生必须熟悉它们的诊断性能(表 3-1)。决不能相信但凭一种试验就能“迫使”他们执行某一特定处置策略
3. 如果试验能在已得到的信息基础上提供更多的信息,就应开出该项试验
4. 如果能证明从该试验获得的资料可能影响对患者的医疗措施,就应开出该试验
5. 如果两种试验提供的信息完全相同,就不要两种都做
6. 当两种试验能提供的资料十分相似时,就做那种价格较便宜和(或)给患者带来的不适或不便较少的那种
7. 临床医生应寻求试验能提供的所有信息,不仅仅是阳性或阴性的结果
8. 使用非侵入性试验的成本-效益应像对待治疗策略一样认真考虑

approach to medical decision making)。它要求医生能对须选择某种策略而不取其他策略的阈概率(threshold probability)进行评估。举例说,对一位冠状动脉疾病高概率而临床情况稳定的患者而言,表 6-2 所示的试验后概率的任何改变未必会改变原有的临床处理策略。如果该患者没有 ST 段改变,则医生要判定患者没病,试验后 0.29 的概率依然太高。阳性结果虽更加支持冠状动脉疾病的诊断,也不一定能改变处理策略,除非该异常结果表明疾病严重到需要另外的处理策略。

什么试验是最好的试验?

如果临床医生判定需要更多的信息以降低不确定性,如果看来试验能导致处理策略的改变,那么就出现一个问题:什么试验是最好的试验?许多因素能影响这种决定,其中包括患者的偏好是什么,与试验相关的风险是什么,以及备选的试验的诊断性能如何。

一个试验的诊断性能常用灵敏度和特异度等术语来总结,但正如表 6-2 中所表明的那样,这些参数依赖于用的阈值是什么(如 ST 段的改变是 1 mm 还是 2 mm)。如果一种试验中表明结果为异常的阈值定得较低,则此试验查出疾病的灵敏度就高,但其代价是假阳性率提高。反之,如果阈值定得较高,使假阳性减到极少,则又使临床医生漏诊许多确实患该疾病的患者。

接受者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线用以描述这种平衡和提供一种比较试验性能的方法(图 6-3)。曲线上的每一个点都描述试验中采用不同阈值时的灵敏度及假阳性率。无价值的试验会使曲线变成图中的虚线,而误导的试验则可描述成一条凹面向上的曲线(图中未画出)。

试验越精确,其 ROC 曲线越接近图形中的左上角——这表明试验的阈值既具有极佳的灵敏度,又具有极低的假阳性率。ROC 曲线越接近左上角,曲线下方的面积就越大。可以将两个试验各自的 ROC 曲线下方的面积用来比较它们提供的信息。

一个试验的 ROC 曲线下方的面积大于另一个试验,这表明前者优于后者。但即使如此,问题依然存在:该试验中哪一个阈值应考虑为异常的。对阈值的选择取决于做试验的目的以及假阳性和假阴性诊断的后果是什么。举例说,如果试验的目的是筛查人群中某种既能致命又可能治愈的疾病,那么灵敏度极高的阈值就是合适的,即使它经常能导致假阳性的结果。反之,如果一种试验用来肯定某种可能需要侵入性操作治疗的疾病,特异度高的试验就更可取。举例说,在一个有胸痛症状的患者,用运动负荷心电图检查评价冠状动脉疾病的可能时,合适的标准是将仅仅 1 mm 的 ST 段降低定为阈值。但如果问题是做不做冠状动脉造影以确定可能受惠于血管重建术的严重冠心病,将 ST 段降低阈值定为 2 mm 或更多可能更为合适。

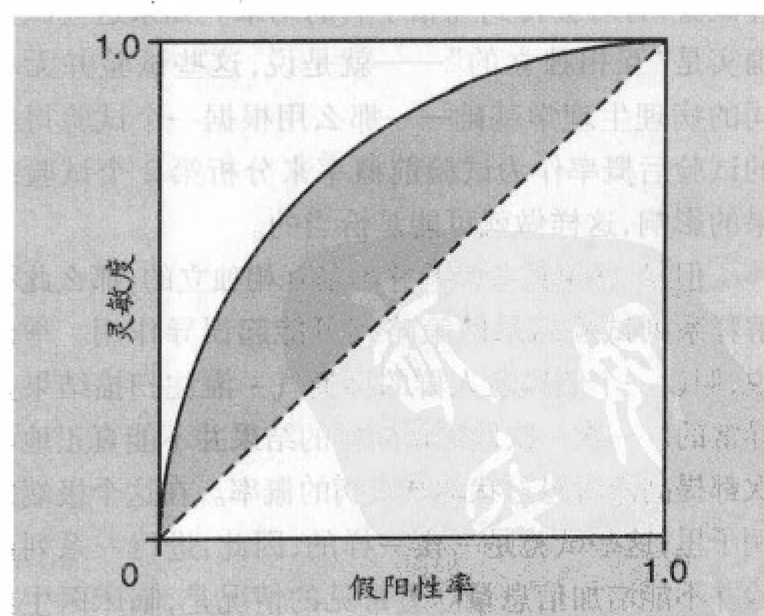


图 6-3 接受者操作特征曲线。曲线上的各点反映试验中阈值不同时的灵敏度和假阳性(1-特异度)率。当阈值改变使灵敏度更高以查出人们感兴趣的结果时,假阳性率也提高了。试验越好,曲线越接近左上角。无价值的试验(如掷硬币)会使曲线的走向变得如同图中的虚线。曲线下方的面积常用来比较备选的试验策略。

表 6-4

进行决定分析的步骤

1. 列出问题
2. 画出决定树
   a. 搞清可供选择的策略是什么
   b. 列出每个可供选择的策略的可能结局
   c. 以一系列决定结(decision node)和机遇结(chance node)的形式描述各种事件的后果
3. 为分析选择一个时间底线(time horizon)
4. 判断每个转归机遇的概率
5. 给每种转归指定一个值
6. 计算每个策略的预期利用度
7. 进行敏感性分析

选择策略

医生和患者最终必须利用获得的临床信息来作出决定。通常是在考虑了各种因素,包括来自临床评价的信息、患者偏好、各种策略的预期转归等之后才作出选择的。进行了决定分析,就更能看清这些需考虑的事项要产生什么影响(表6-4)。决定分析的第一步是搞清有哪些问题。做好这一步,常常需要把问题写下来,这样就能仔细审查,排除含糊不清的地方。问题都搞清以后,下一步就是搞清有哪些可供选择的策略。

设想在为病人筛检结肠直肠癌时以选择哪种方法最为适当:大便隐血试验,可屈式乙状结肠镜检查还是结肠镜检查?这些筛检方法的预期结果,决定于它们检出结肠直肠癌的灵敏度,而这又受其他很多因素的影响,如检查实施的频度,大便隐血检查是否是在两次内镜年检中间进行的等。病人的转归还与他们自己对筛检工作的合作程度(顺应性)有关,再者不同年龄组结肠息肉发生率不同,而早期发现息肉就有可能减少癌症和由此所致死亡的风险。

为了估计每个策略的预期寿命以及直接的医疗花费,上文所述的估计都是必需的。这些转归通常因患者而异——因患者的年龄不同,导致讨论的转归的基础疾病不同(在本例中癌症和复杂增生导致的转归就会不同)。对年龄较大、预期寿命较短、而癌症风险较低的患者而言,最佳策略不可能与年龄较轻、预期寿命较长、而癌症风险较高的患者相同。

决定分析的可信度取决于这些估计的可信度。不幸的是,已发表的报道常常不能提供有关信息,说明具体患者亚组(如50~59岁的妇女,或80岁以上的妇女)中人们感兴趣的转归是怎么样的,或各患者亚组的研究结果未经足够的统计分析,难以说明其间的差异有无统计学意义。此外,随机的研究数据与哪些人群被包括进研究有关,因此,要将研究的结果扩展到其他性别、种族和年龄的人群就需要分析者的假设了。在很多情况下,必须以专家的意见来合理估计结局。

对许多疾病来说,可能的转归比完全恢复健康和死亡还要复杂。许多身患慢性病的人可能在这两种状态之间生活好多年,治疗的目的可能是改善生活质量而不是延长患者的寿命。因此,对不能完全康复的患者而言,生命的价值必须反映在决定分析中。按照惯例,这些生命价值用0~100的数字来表示,0指最坏的转归,而100是最好的转归。

许多决定分析将预期寿命与生活质量结合起来,计算以生活质量校正的生存年限(quality-adjusted life year,即QALY)。举例说,如果一个策略能导致10年的预期寿命,并伴有严重的残疾,使健康状态的利用度只有完全健康者的一半,则其质量调整生命年只有5年。对预期寿命数据进行了这样的调整之后,能改善生活质量但不能延长生命的医学干预可与那些只延长生命而不改善其质量的医学干预相比。

估计了各种转归的价值及概率之后,就能计算每种策略的预期利用度。在比较决定结上可用的不同策略时,决定分析一般挑选那些预期利用度最高的。在机遇结上,预期利用度是各可能分支的利用度的加权平均值。

以基础假设进行灵敏度分析,通过这样的分析,就能看出这些假设的真实概率是很不相同的。通过分析,还能看出哪些假设对结论的影响最大,确定改变结论的阈限概率。比较结肠直肠癌各种筛查方法的决策分析发现:如果认为病人不能完全遵从医嘱,则大便隐血试验比改变病人顺应率的方法更为灵敏,但显然低于结肠镜检查。

成本-效益和成本-效果分析

对临床医生和医疗政策决策者来说,因为可用的卫生保健资源是有限的,必须作出决定:在各种互相竞争的"投资"中应作何选择。虽然这样的决定常常是在政治考虑的基础上作出的,在作出选择时成本-效益和成本-效果分析也能提供许多信息。

这些技术的方法学与决定分析的方法学相似。只是各种可能的转归和策略的成本也要计算。打折扣的方法也用来调整未来效益和成本的值,因为当前节约的或花费的资源比将来花费的资源更有价值。在成本-效益分析中,所有效益都用经济影响的术语

表 6-5

常见诊疗项目的成本－效果估计

疾病类别	目标群体中治疗与对比	美元/经质量调整的生命年*
循环系统	非瓣膜性心房颤动和卒中风险中度的65岁病人	节约费用
	心肌梗死幸存的80岁老人，卡托普利治疗与不作卡托普利治疗	4300美元
	非瓣膜性心房颤动、卒中风险中等的65岁病人，华法林与阿司匹林的比较	8800美元
	急性心肌梗死起病6小时内就诊的病人，组织纤溶酶原活化剂与链激酶溶栓治疗的比较	32 000美元
	无颈动脉病症状的65岁男子筛查颈动脉病	130 000美元
	非瓣膜性心房颤动、卒中风险低的65岁病人华法林与阿司匹林的比较	410 000美元
消化系统	以消化不良来基层保健单位就诊的成人，以奥美拉唑、克拉霉素和阿莫西林经验性治疗清除幽门螺杆菌与不作治疗的比较	1300美元
	以消化不良症状来基层保健单位就诊的成人，测定血清幽门螺杆菌，与以奥美拉唑、克拉霉素和阿莫西林清除幽门螺杆菌的比较	57 000美元
	基层保健医师诊断消化不良的成人，经验性单用奥美拉唑与测定血清幽门螺杆菌抗体价后用药的比较	787 000美元
生殖泌尿系	肾功能迅速减退但无血管病症状的50岁病人，一次性磁共振血管造影与不作筛查的比较	2500美元
	肾功能迅速减退但无血管病症状的50岁病人，一次性常规血管造影与一次性磁共振血管造影筛查的比较	9400美元
感染	65岁以上老人肺炎球菌疫苗与不接种比较	节约费用
损伤	驾驶侧气囊与不装气囊的比较	27 000美元
	两侧气囊与不装气囊的比较	69 000美元
神经系统	只有一次发作的非对称性神经症状提示可能为某一神经性疾病而来就诊的35岁妇女，诊断性随访中头部CT与不作影像检查的比较	2300美元
	只有一次发作的非对称性神经症状提示可能为某一神经性疾病而来就诊的35岁妇女，头部磁共振成像与CT的比较	110 000美元

*1998美元

CT＝计算机体层摄影。

由 Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, et al: A comprehensive league table of cost-utility ratios and a subl-table of"panel-worthy" studies. Med Decis Making2000;20:451－467.

来表达。预期寿命的延长通过估计社会价值或经济生产力以美元来表示。

因为将健康效益用金钱来表示在伦理上会令人感到不快，成本－效果分析比成本－效益分析用得更多。在这些分析中，要计算成本与健康效益的比率；有一个常用的计算评价策略的方法，是计算QALY。这些估计可用来比较各种策略，并搞清在什么情况下那些本来较昂贵的策略（如冠状动脉造影）可以用比不那么积极的策略（如观察）还低的成本“买”到QALY。

成本－效果分析可以使人们看清不同的管理策略哪个更有吸引力，能帮助决策者决定哪些技术有可能常规应用。重要的是应强调：如果某种医学措施的效果未得到证明，它就不可能具有吸引人的成本－效果。此外，一种医学干预的成本－效果在很大程度上取决于使用该措施的患者人群。因此，如果一种非常便宜的干预只用于低风险人群，而该人群不大可能从中获益，则该干预的成本－效果比率也是很差的。反之，如果一种价格昂贵的技术应用于从它获益的概率很高的患者，则其成本－效果比率就很有吸引力。表6-5列出某些常用的医学干预和非医学干预的成本－效果估计，资料来自已发表的文献。应用这些估计时应了解与之有关的人群。

推荐阅读

Barsky AJ. The patient with hypochndriasis. N Engl J Med,2001,345:1395 - 1399.

复习疑病患者的治疗对策,指出对这类患者增加测试项目以求得心态平和的作法,并不能使他们得到宽慰。

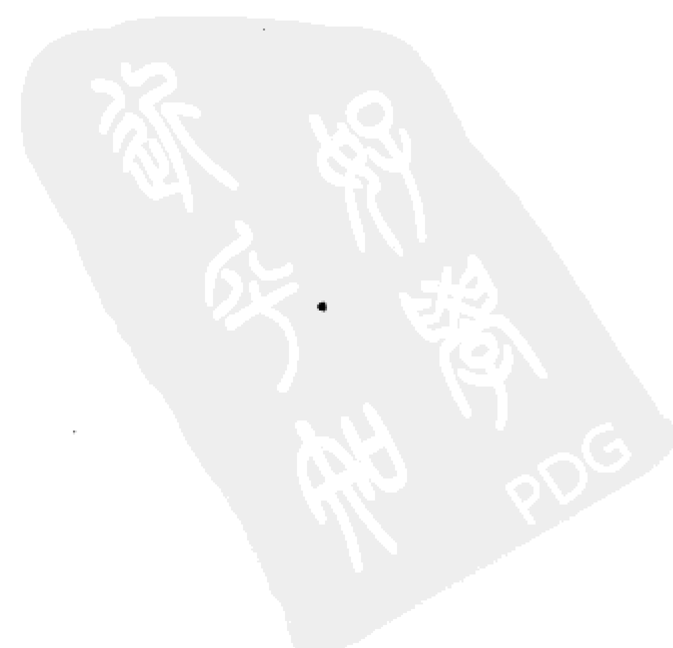
Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. Ann Intern Med,2000,133:573 - 584.

结肠镜检查筛检直肠结肠癌符合成本 - 效益,因为它能以相对有限的费用,取得死亡率减低的效果,这与筛检直肠结肠癌的其他对策不易取得病人的合作有一定关系。

Stern JA, Davey Smith G. Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? BMJ,2001,322:226 - 231.

这是一篇很有见地的评述,帮助医生们阅读文献时,超越P值的巢穴,运用机动灵活的Bayes方法,以病人特定诊断或转归的先验概率(prior probability)来分析试验结果。

(王贤才,郑伯承译,曾汉英,宁敏磊 校)



第7章
诊断性影像检查的应用和局限性

David E. Avrin

对病人的传统检查是病史和体检(第5章),而精心选择的诊断试验中,也常包括影像检查。影像技术的飞跃发展,使得它已不但是体检的补充,而且现在已开始部分取代后者。医学影像的发展,病人已可以分为有急性还是慢性医疗问题的病人以及有解剖还是"生化"疾病的病人。确定这些,对及时给予有效的内科和外科治疗是至关重要的。

医生的一项重要任务就是确定影像检查在某一病人中的适当作用。超声成像(ultrasonography)在诊断胆石症上是极为准确的,但要决定右上腹部疼痛的病人是需要超声检查,还是计算机体层成像(computed tomography,CT),上消化道造影(第131章),内镜检查(第132章),还是无需任何影像检查,就不是很明确的了。精心选择检查项目,可使治疗卓有成效而又符合病人的经济利益。

放射影像技术

常规放射影像

传统方法拍摄的放射线平片,是由小放射源即焦点发出的X线对人体部分部位投照形成的阴影图像。X线通过人体组织时发生衰减,衰减程度视组织类型和厚度而异。所谓**后前**(posteroanterior)和**前后**(anteroposterior)位是指X线束从线源到探测器的方向。很多单位里,探测器现在已是电子而不是常规**片屏**(film screen)。后者是指传统的胶片放射摄影,它是由"夹心面包"产生的可见光曝光形成的,称为"夹心面包",是因为胶片两面都有荧光屏覆盖,使它能更有效地捕获X线,并转化为可见光,而使附近胶片曝光,因为胶片两面都有摄影感光乳剂(photographic emulsions)。

电子成像时,往往被与数字医学成像系统相连的计算机工作站通过电子技术见到,还能以可靠技术通过网络浏览器成像。

放射线平片能区分4种基础性物质衰减,即空气(无衰减)、脂肪(中度但低于水)、非脂组织和体液如血液(中度但高于水)、骨及金属异物(高度衰减)。传统胸片(第48章,第81章)诊断价值很高,因为当肺内正常空气被软组织密度的物质或液体取代时,很易发现。胸膜腔中液体密度甚易确认,并使肺移位或受压。纵隔组织(心脏和大血管,包括肺门等)由衰减甚微的肺衬托出组织密度不同的廓影,骨性胸廓亦易辨认。

胸片虽有高度诊断价值,但以同样物理现象构成的腹部平片,诊断价值却较差。因此腹部平片几已完全为CT所取代。

超声

医用超声成像是由二战期间为水下战争开发的声呐①技术发展来的。超声能是由接触人体的换能器发出和接收的,从组织返回的声波,根据时延和声波强度成像。超声是非电离辐射,因此对未出生胎儿和其他敏感组织估计都是安全的。

在适当装置下,只要声波径路未因遭遇气体或骨而大为衰减,就有可能构成"断层"(tomographic)即薄层影像(slice images),具有实时活动的特征。灰标超声能使组织特征得到一定程度的展示。以多普勒(Doppler)装备的超声能测定血流。像本文所要讨论的各种技术一样,超声影像也是在成像装置的计算机部件里完成的。

---

①SONAR,即Sonic Navigation and Ranging(声波导航和测距)的缩写音译。

——译者

计算机体层成像(CT)

所有技术进步中,CT是上世纪70年代以来影响最深刻的一种。X线是从极为平常的X线管发射出来的,但它以环形方式环绕病人旋转,收集到一系列衰减数据。一次形成1~16帧(新式螺旋扫描器)切面与人体长轴垂直的体层摄影薄片。测得的数据由一种规则系统处理,它实际上是对最可能的组织密度形式进行运算,得出数据集。真实的横断层面成像(提供三维信息)和精微的软组织密度(水衰减度<1%)结合,使得医学影像技术进入到一个崭新的时代。

磁共振成像(MRI)

磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)是CT后数年进入临床的。MRI能充分揭示神经轴、肌肉和骨骼组织以及男女盆腔的详尽结构而无电离辐射发生。在心血管成像方面也已取得成功,即使不由静脉注入对比剂,也能展示血管。相对于CT而言,MRI的缺点是成像时间较长,能由呼吸运动构成伪差。通常以钆(gadolinium)为对比增强剂。

MRI是利用有一不成对电子的原子(主要是氢,普遍存在于生物组织的水分子中)由核磁共振现象构成影像的。在准直稳定磁场作用下,在体外射频电磁脉冲激发下,如频率与振动频率相等,该原子就会像玩具头部一样谐振。由于谐振频率与局部磁场强度相关,故能成像。由匀强恒定磁场开始,可因梯度场电磁体而出现位置依赖性改变。谐振频率的改变虽小,但能检测到,故可用来确定水分子内谐振氢原子的位置。所得数据集经过特殊处理和类似CT的技术,即可重建影像。

核影像学和正电子发射计算机体层成像(PET)

核影像学(nuclear imaging)是静脉注射放射性核素取得的影像,所用核素一般都与一有机或生物分子载体结合。载体对特定组织(如骨)有亲和性。与X线技术不同,它是由人体被检部位发出辐射,而不是外辐射通过被检区。配置的照相机则能测得作为位置的时间函数而发出的辐射量。

正电子发射计算机体层成像(positron emission tomography)比常规核医学具有两大优点:一是核素发射的正电子很快找到电子,相互湮没,产生方向180度相反的二伽马线,用一种特别设计的"符合"检测器("coincidence" detector),计算它发生的直线轨道。所得数据集,可用类似CT的数学技术,在计算机上重建图像;二是常用的核素氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose)是葡萄糖类似物,高放射区(浓缩区)即为高代谢活动区。此法成像检查代谢病极为敏感,但特异性不高。PET技术的两项缺点是:核素目前还只能由回旋加速器(cyclotron)产生,而这种装置须投入巨资以保证辐射的安全性;核素寿命又很短(数小时),因此应用只限于回旋加速器的邻近地域。

血管造影和介入放射学

血管造影(angiography)在血管和介入放射学及心脏病学领域中,仍处于核心地位。影像是由在动脉或静脉系统内插入可控小导管完成的,一般是以针头在股动脉或静脉处穿刺放置的。通过管端注入小量含碘造影剂,即可取得管端所在部位下游血管的详尽X线影像。数字成像可在很短时序内完成,减影技术可以提高影像质量。

同样轻微介入插管技术,还可用于胆道梗阻的检查和引流以及腹内脓肿的引流。其他治疗性干预最突出的如血管成形气囊导管的应用,经导管安置血管内支架治疗血管和胆管狭窄等。

影像检查运用原则

检查1次还是2次,何时先做费用较高的检查项目(以腹痛为例)

一般说来,面对两种合理选择时,应先选择费用最低、最安全、不适度最小的影像检查。在急性右上腹部疼痛时(第130章),一般首选超声成像,因为它费用比CT低(主要由于这种影像设备的添置价格较低)。虽然超声检查主观性较大,对检查者的依赖性也甚于CT,但超声对胆管树观察至为真切,包括胆囊和胆囊周边间隙,此处液体可能是急性胆囊炎的征象(第158章)。超声影像还能证实或否定胆囊内结石的存在,准确度至少与CT相当。超声还能发现胆道扩张和肝与胰内肿块(第201章)(图7-1)。超声检查右上腹部,性能极佳,因为这里几无肠气,有气时超

声即难窥悉下方组织,但 CT 不受此影响,肝脏还是超声揭示下方结构的良好声窗(acoustic window)。

但肥胖和腹部膨胀者,超声检查可能不易或欠满意。超声对腹部其他部位的检查,准确性一般较低。这是疼痛不很局限时的重要问题。

以急性腹痛前来就诊的病人,在 CT 和超声之间应如何选择?更确切的说,何时更宜选择 CT 呢?一般说来,如果疼痛性状不是胆道性的,不是局限在右上腹部,或者是发生在肥胖病人身上,则以选择 CT 较为合宜,因为它常能发现过去未想到的异常改变。在影像检查方面,至少还有 3 种选择:(1)不作影像检查;(2)腹部平片系列(技术和费用上皆与胸片相似,但一般不像胸片那样有用);(3)腹部或盆腔 MRI(一般限于病情较复杂或其他方法未能作出诊断时)。传统腹部平片系列除能揭示腹内游离气体(脏器穿孔)、肠梗阻积气征和不透线的输尿管结石外,虽然费用较低,但一般认为仍不如 CT,故已基本为 CT 取代。现代多层面螺旋 CT 扫描器能在约 1 分钟内,提供全腹和盆腔的 5 mm 层面影像。口服和静脉注射对比剂,有助于肠袢和血管的显影(和鉴定)。

不能静脉注射对比剂但仍能保持合作的肾衰竭病人,可用 MRI,因为它能充分显示组织和血管,而这是 CT 未经对比增强时不能达到的。需要病人合作,是因为成像时间较长,还可由呼吸活动造成伪差。特殊情况下,MRI 也可用于胆道树、肝实质和男女盆腔的影像检查。

影像检查费用

在住院情况下,要把费用(charges)与实际支付区分开来。费用是医疗单位因提供一项服务而向病人和保险公司提出的价格。**偿还**(reimbursement)则是支付。**成本**(costs)是与提供某项服务有关的费用。就影像检查而言,成本包括与应用贵重设备有关的固定成本,与病人检查有关的可变成本(如技术人员时间、造影剂)以及间接成本(如用于该设备的建筑和维持费用)。费用虽是很实用的指标,但一次检查的费用未必就能反映它的实际成本,特别是对边缘性和增量检查。如果一个单位拥有一台 CT 扫描机,

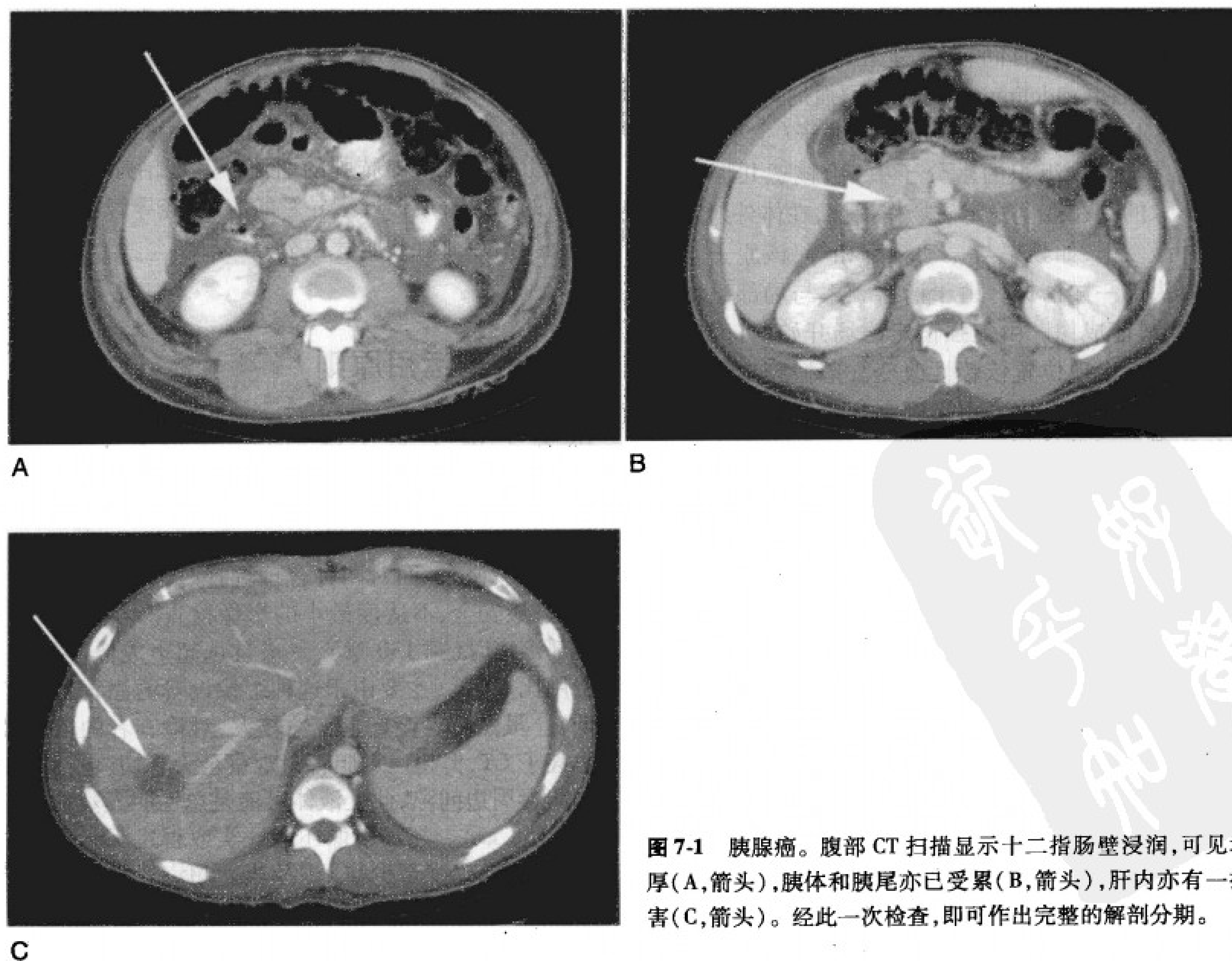


图 7-1 胰腺癌。腹部 CT 扫描显示十二指肠壁浸润,可见增厚(A,箭头),胰体和胰尾亦已受累(B,箭头),肝内亦有一损害(C,箭头)。经此一次检查,即可作出完整的解剖分期。

则从事另项检查的增值成本将比所有检查的平均成本(和费用)低得多。但是如果增值研究促成这样的决定:再买一台扫描机以满足该单位及时提供服务的需要,这些边缘性假设或运算即被破坏。

筛检

筛检项目要能收到效益,群体接受的放射风险必须明显低于早期发现可切除(可根治)损害所能得到的好处。对此最被广泛接受的筛检性影像技术就是乳房X线成像(mammography)(第204章)。影像检查还可用于冠状动脉钙化的筛检,但其实用性仍有争议(第52章)。现正评估中的其他新筛检项目还有CT早期发现肺癌(第198章)和CT结肠成像(第200章)。为及早发现肿瘤而推出的全身筛检虽在大肆宣传,但其实用性仍未证实。

手提式胸部X线机对重症监护下病人的反复检查虽极重要,但每日以此常规筛检亦欠稳妥,也不符合成本-效益。每次这样的检查都应根据特定临床指征而提出,如病情发生改变时。

常见临床情况的影像检查

胸痛

胸片是胸痛病人极有价值的初步影像检查(第46章)。由此常能发现的情况有肺不张或萎陷、肺炎或肺实变、肺肿块、胸水、气胸、胸壁外伤等。但主动脉夹层形成和肺栓塞在胸部平片上可能改变甚微或

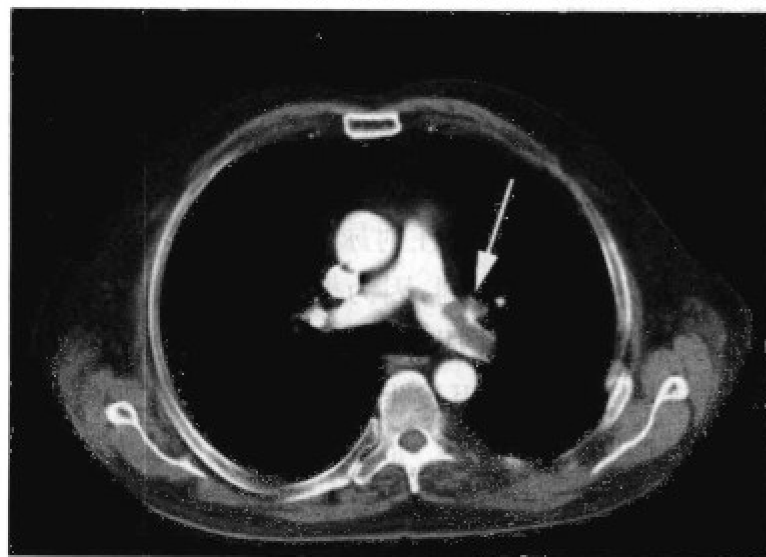


图7-2 无症状肺栓塞。经胸输注对比剂摄取的层面显示栓子(箭头)骑跨在左肺动脉主分叉处,凝丝已向右肺动脉伸入。

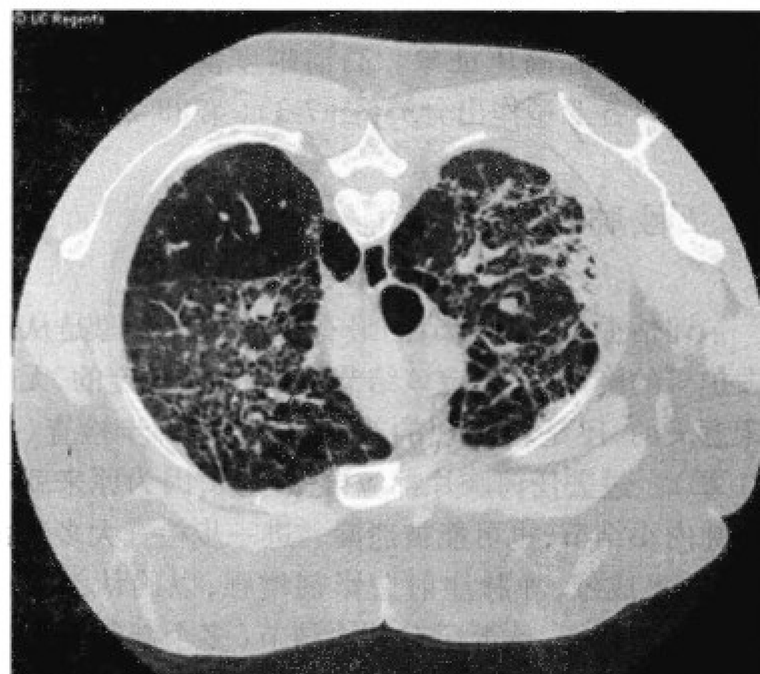


图7-3 结节病患者薄层高清晰度CT检查。

为阴性。事实上已知肺栓塞者胸片最常见的改变就是"正常"。对主动脉夹层形成,经食管超声成像、CT和MRI的诊断价值几乎相当(第75章)。对肺栓塞,通气-灌注扫描、螺旋CT和血管造影皆可用于诊断(图7-2)(第94章)。

气短

胸部常规二位或单一前后位检查是气促病人最有价值的常规放射检查(第81章)。重要的是要根据病人的当前情况选择影像检查,收集重要信息,以缩小鉴别诊断的范围。很多(不是所有)异常改变,常规放射线检查即有助于肺、心和胸腔病因的鉴别(肺栓塞是最突出的例外)。

气短的最常见肺部病因有实质性肺炎、肺不张(肺萎陷)、胸水(可能伴有肺不张)、气胸和肺栓塞。素称健康的病人确诊肺栓塞,胸片多仍正常。

细菌性肺炎的典型放射线改变是原来含气正常的肺,部分以液样密度出现,一般皆为肺段或大叶性解剖分布(第92章)。典型肺炎时容积丧失即萎陷甚微,但充气的较大支气管因充液肺组织衬托而显出廓影,即空气支气管征(air bronchogram),是肺实变的可靠表征。在有肺炎和肺不张的情况下,胸部有些部位可能很难检查,包括心后左下叶、右肺中叶内侧部分(与心右缘相对)、整个右肺中叶(侧位胸片最佳)和上叶内部。病毒性肺炎亦可出现同样改变,也可能只在胸片上表现为隐约的间质性改变。

因慢性气短而来检查的病人，常规胸片上常为非特异性肺动脉高压征象。高清晰度薄层CT能对肺动脉高压各亚型作出分类(图7-3)(第88章)。

孤立性肺结节

评估孤立性肺结节的最有价值信息资源是从过去拍摄的胸片中，确定该结节是陈旧的、稳定的、无临床意义的，还是新出现的改变，故须进一步检查(第81章)。过去任何胸片都应再做观察，因为原来就有的肺内小结节，也可能被遗漏。进一步检查大多都作胸部CT成像，静脉注射造影剂增强，以确认结节的存在及其特征，是否还有其他结节(多个新结节应想到转移性病变)，同时注意肺门和纵隔淋巴结是否肿大。

急性肾衰竭

影像检查有助于确定急性肾衰竭是否为梗阻所致，并能确定梗阻水平、慢性程度和病因(第121章)。除最肥胖者外，超声检查对肾盂积水(hydronephrosis)都是敏感而特异的，但由超声窥悉输尿管则非易事。超声还可用于检查肾实质的大小，确定有无内科肾病。多数病人可能需做CT，因为CT还有一个优点，即能看到下至膀胱基底的所有泌尿系统结构，对输尿管和腹膜后肿块的揭示亦更真切。

无痛性血尿

无论超声还是CT，都是揭示和描述肾肿块特征

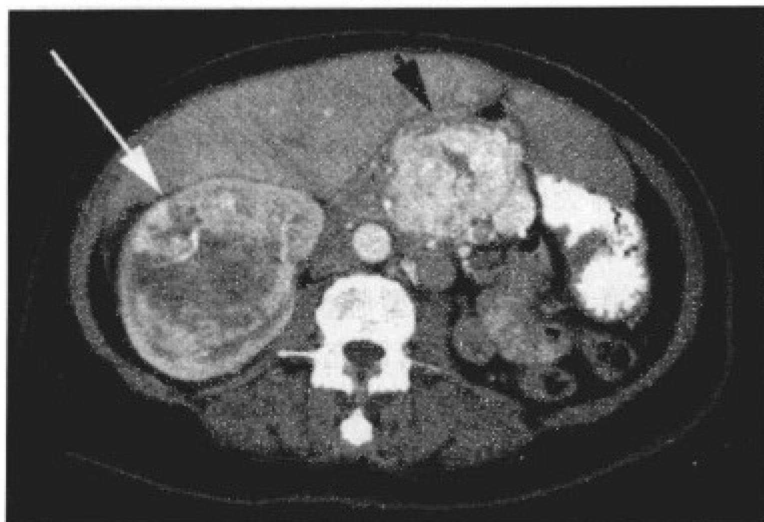


图7-4 肾细胞癌(白箭头)。原发性肾细胞癌CT检查时静脉注射对比剂常更增强。此图还可见到胰的转移性受累(黑箭头)。

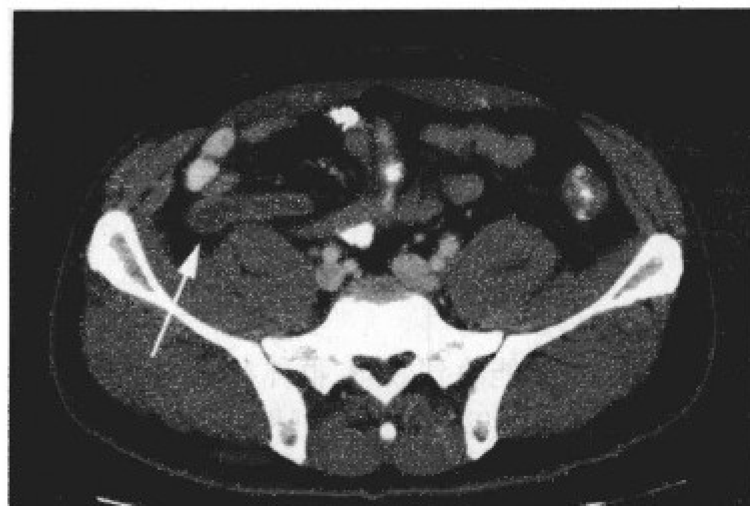


图7-5 阑尾炎的典型CT表现：从盲肠发出的管状膨胀结构(箭头)，与末端回肠不同，有时周围亦有炎症性改变。

的最佳检查技术。单纯性肾囊肿(simple renal cysts)常见，CT表现典型，无需再做检查(第127章)。但复杂囊肿和内部CT密度高的囊肿，则须再做超声检查。

肾细胞癌(renal cell carcinoma)(第203章)是肾实质病变，CT表现典型(图7-4)，但有时可能很难与良性病变如黄肉芽肿性肾盂肾炎(xanthogranulomatous pyelonephritis)和错构瘤(hamartoma)等区分。移行细胞癌(transitional cell carcinoma)无论是肾集合组织还是输尿管的，CT可能都很难确定，因为肿物甚小，加用放射对比剂一般也不见增强。但膀胱的移行细胞癌则较易确定，因为它们是以息肉样损害或膀胱黏膜的局灶性突出出现，尿中如有对比剂混合，即可窥悉。

腰痛和血尿

急性胁腹痛并有血尿的最常见病因是肾或输尿管结石(第126章)。在很多医院里，对这类病例的检查已以CT代替静脉注射尿路造影。CT检查常无需静脉注射放射对比剂，因为梗阻在CT上常已清晰显示。不透线肾或输尿管结石之有无，即可证实或否定，准确度甚高。梗阻发生水平亦可确定，如尚有结石存在，诊断即可成立。如血尿和胁腹痛病人初查未发现结石及其他病因，应再作腹部或盆腔扫描，并用对比剂以检查其他病因。

阑尾炎亦可以胁腹痛出现而无血尿发生。CT对这类病例的诊断亦极有价值(图7-5)(第143章)。

癌症分期

诊断性影像检查是肿瘤性疾病手术前分期的主要方法,也是评估治疗功效和长期随访监护所必需的。原发瘤范围、邻近组织侵袭或封包情况、局部或远处淋巴结病变之有无,以及远处转移等,横断面影像检查极为准确。PET 检查肿瘤性病变亦极敏感,但无特异性。

已有转移性损害而原发肿瘤尚未发现的检查是很富挑战性的(第 210 章)。但自 MRI 和高分辨度多层面 CT 推出以来,半数以上原未获悉的原发肿瘤现在都能找到(图 7-6)。

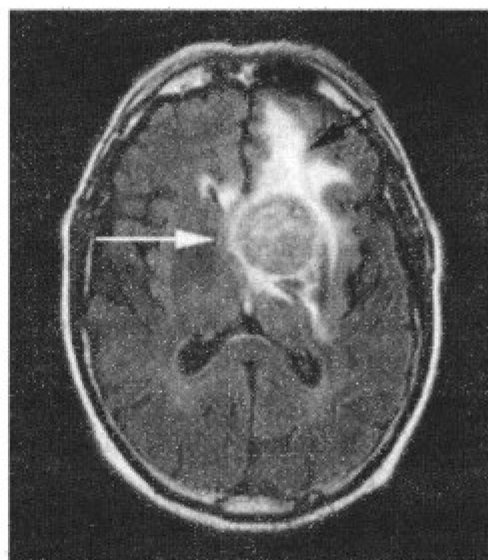
肾上腺

CT 是检查肾上腺的主要影像技术,这里是转移性病变的常见部位。肾上腺肥大因呈典型叶状,故甚易与肾上腺肿物区分。肾上腺良性腺瘤与肾囊肿相似,也是相对常见的病变,CT 扫描的典型表现是 Hounsfield 单位密度低,一般无临床意义(第 240 章)。直径 <3 cm 并有典型 CT 特征的肾上腺肿块都可确认为腺瘤,无需再事随访。直径 >3 cm、密度高且外形复杂或比过去影像检查时已见增大的肿物,则须进一步检查(一般是用 MRI)。

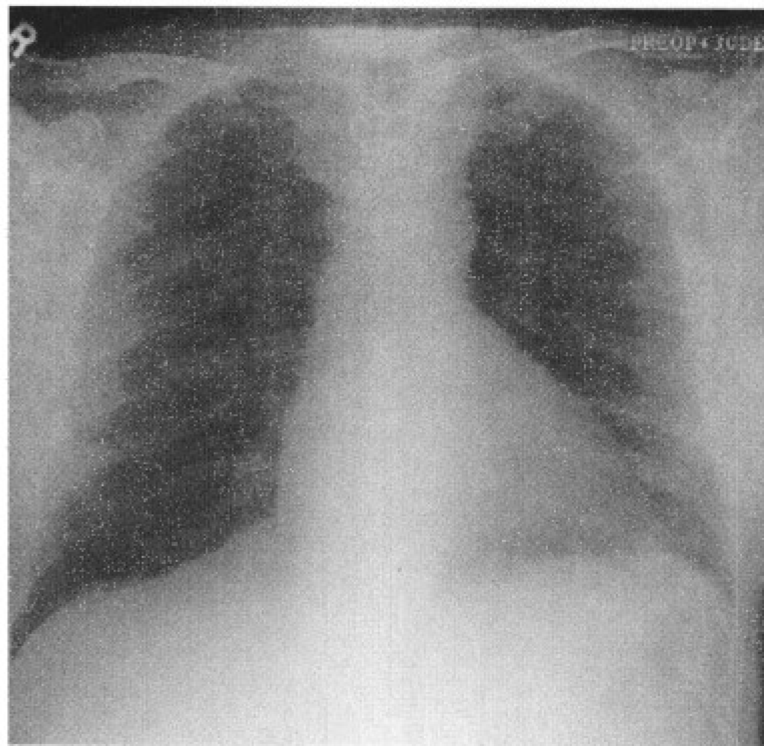
嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)是相对罕见的损害,因常伴有临床和生化改变(高血压),故须追索该瘤的存在(第 241 章)。嗜铬细胞瘤可位于肾上腺外腹膜后部位,故即使肾上腺外观正常,也应仔细观察此区。

数字影像存储和远程放射学

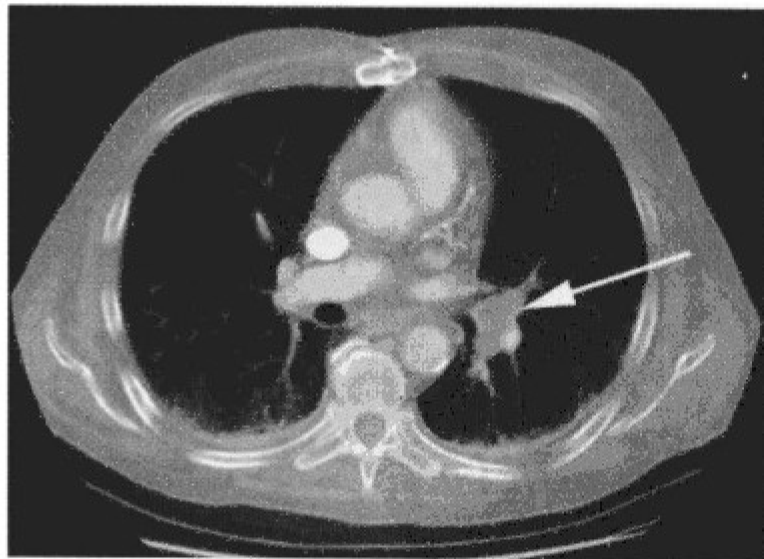
当今医用影像本身大多源出数字,而由计算机分析重构。随着数字存储费用的减低,图像存档和传输系统(picture archiving and communications systems, PACS)有时称为数字医用影像系统的推出,已能实现无胶片放射学。相对于胶片及其相关的管理和存储而言,PACS 是一种符合成本-效益的技术。最重要的是,在医疗环境内,随时随地都能得到影像数字和报告,同时发往多处。不仅如此,网络服务器还能利用个人电脑常规浏览器提供可靠的网络存取,进行影像研究和报道。



A



B



C

图 7-6 转移性病变,原发瘤不明。磁共振成像(A)显示脑的孤立性损害(白箭头),有肿块效应及水肿(黑箭头)。手术前所摄胸片(B)阴性。开颅及活检证实为腺癌而非神经胶质瘤,胸、腹和盆腔 CT 扫描(C)显示左肺门有一肿块(白箭头)。

推荐阅读

ACR Appropriateness Criteria, 2000, American College of Radiology. W Max Cloud, MD, Chairman. 2000, 215 (Suppl.): 1 – 1511.
美国放射学会2000年公布的各种临床表现和可疑诊断的影像检查选择原则。
Brant-Zawadzki M. CT screening: Why I do it. AJR, 2002, 179: 319 – 326.
为什么选择CT筛检？本文是对这一有争议话题的综述。
Gore GM, Miller FH, Pereles FS, et al. Helical CT in the evaluation of the acute abdomen. Am Roentgen Ray Soc, 2000, 174: 901 – 913.
螺旋CT检查急腹症的优秀综述(附影像图片)。
Hopper KD, Singapuri K, Finkel A. Body CT and oncologic imaging—how I do it. Radiology, 2000, 215: 27 – 40.
当前CT在胸腹和盆腔肿瘤的诊断、分期、疗效和随访监护中的应用。
Smith TP. Pulmonary embolism: What's wrong with this diagnosis? Am Roentgen Ray Soc, 2000, 174: 1489 – 1497.
确诊肺栓塞，应用CT还是通气–灌注扫描和肺血管造影。

(王贤才 译；郑伯承 校)



第 8 章
转归评估原则

Albert W. Wu

医生的任务是治疗患者以改善或维持其健康。对某些主诉(如一个孤立的症状)来说,可以清楚地判断出患者的健康何时得到改善。但在其他情况下,治疗的效果就没那么快表现出来。对一个特定的患者来说,要知道哪一种治疗方法或医疗活动过程可能导致最好的转归(或称结局)常常是很困难的。此外,在评价一种治疗的效果时有几种转归可能是很重要的。

传统上,从病史、体格检查和实验室检查获得的资料构成治疗评价的基础,这些资料还包括临床事件、体格检查发现、实验室异常、症状和死亡率等参数。但是,这些常规的测量数据仍不足以代表治疗对患者总体健康状况产生的效果,因为医学的着重点已大部分从治疗急性病转移到慢性病上来了。新的方法使用标准化的问题以评估患者的生活质量,并用保险索赔资料来检查成本。成本-效果和质量改善变得越来越重要,随之转归评估也变得更为重要。

定义

转归研究是全面判断医疗措施效果的方法,需要使用各种数据资源和测量方法。转归研究包括严格判定哪些医疗措施起了作用,哪些没有;以及不同的医疗措施提供者如何比较这些措施对患者转归的效果。

在转归研究中,效应(efficacy)指一种治疗在理想的环境中由对此有经验的医生用于经选择的患者后是否有效。效果(effectiveness)指一种治疗在普通的环境里由水平一般的医生用于典型的患者后是否有效。临床试验中常常要测量效应,而效果则在观察研究中能更好地测量。

转归评估在医疗质量研究中起重要作用。高质量的医疗措施能最大程度地造福患者,而使风险降到最低,又坚持职业标准,符合患者的期望和偏好,在使用资源的过程中获得效应。按照 Donabedian 被广泛接受的医疗措施质量模式,在监控质量时必须评估措施的“结构、过程和转归”。机构指的是构成保健系统基础的稳定组分,如设施的类型、管理机构,以及医疗措施提供者的资质。过程指的是医疗互动中发生了什么,还包括医生和其他医疗保健措施提供者的技术和解释技巧。对过程的度量将提供的医疗措施与有关的标准作比较。在此框架中,转归是那些可度量的事件和观察结果,根据假定,此转归的出现在一定程度上是医疗措施的结构和过程的结果。

转归评估的重要性

导致人们现在对患者的转归如此感兴趣的因素包括:医疗保健的成本上涨;医疗保健组织和资金情况的改变;医生实践方式中的变化难以预料;在有关许多治疗措施的效果方面可用的信息有限;以及人们越来越采纳医患共同作决定的模式。美国的医疗保健成本在1980年为2501亿美元,占国内生产总值的9.2%;到2000年上升到10 350亿美元,占国内生产总值的14%。人们需要控制医疗费用的增长,加之有证据表明有些医疗程序执行得不恰当,这些都刺激人们去评估不同治疗措施的相对效果。淘汰掉被认为效果不大的治疗措施可以降低成本或将资源重新分配给那些能带来更大利益的治疗措施。

预付款的医疗保健和住院治疗预期付款制度(prospective payment for hospital care)的兴起使医疗保健提供者之间的竞争更为激烈。现在医疗经理机构(managed care organization)①和保险公司争夺集团

①managed care organization 是近年来美国医疗系统的一项重大改变,在这个体制下,雇主和保险公司不仅是支付医疗费用,而且也参与决定该给病人多少医疗服务、何种医疗服务及由谁来提供服务。
——译者

购买力,个体开业的医生则争取成为受患者欢迎的医疗保健提供者。今天大部分竞争都涉及价格和所提供的服务,但以各种转归的形式详细列出医疗保健计划、机构,及个体医生业绩的“报告卡”(report card)能证明这些计划、机构和医生的价值,又便于消费者作出选择。医疗经理机构在美国出现,并成为医疗保健实践中占主导地位的模式,这也促使人们担心不要为了节约成本而使医疗保健的质量受到损害。

研究证明:在看来很相似的病人中,医疗技术的应用也有明显的地区差异。如1999年统计的经皮冠状动脉介放治疗,美国不同地区即有很大不同(彩页1图8-1)。有关研究显示:马萨诸塞州波士顿市居民的住院人均费用,约比康涅狄格州纽黑文市居民高出1倍。还有越来越多的证据显示在普通诊疗项目中,同时存在着运用不足、运用过度和运用不当的问题。转归上的差异也很显著,决定于病人请谁来为他提供医疗服务。以冠状动脉搭桥移植术来说,每百例中,还有5例死亡与请哪位心外科医师来做手术有关。虽然有些病人做了不必要的手术,但估计也有约25%严重冠状动脉病患者未能接受需要的血管重建术。

认识到临床医生面临着如此之多的不确定性,这就要求人们接受“循证医学”实践。这种方法将病理生理学理论基础、临床工作者的经验,和患者的偏好与得自临床研究的真实的符合当前情况的证据结合起来。

传统的作临床决定的模式是患者委托医生去作决定,现在这个模式正被医患共同作决定的模式所取代。在这个新模式中,患者积极地参与选择治疗措施。在可供选择的几种治疗中作出抉择时,本模式要求人们更加重视患者更愿意冒什么样的风险和接受什么样的转归,要求患者对疾病有更多的了解(第6章)。

由于上述所有原因,用于转归评估的活动发展得很快。从1986年起,保健财务管理局就公布按具体情况分类的医院死亡率报告。从1987年起,医疗机构资格鉴定联合委员会就把工作重点从传统的对质量保证的结构化计量转移到以转归为基础的质量评估上来(转归是按患者疾病的严重性来调整的)。全国质量保证委员会是一家鉴定医疗经理机构资格的独立机构,它从1989年起研究制定对各种保健计划的业绩进行计量的方法。

表 8-1

健康转归

转归	以心肌梗死患者为例
临床转归	
死亡率	在医院内死亡
病理	冠状动脉狭窄
非致命的临床事件	卒中
再住院	出院后30天内再次住院
疾病或治疗的并发症	冠状动脉搭桥后胸骨伤口感染
生理学试验	射血分数
实验室检查	肌钙蛋白水平
症状	心绞痛
患者报告	
与健康有关的生活质量	进行通常的生理活动的能力
对医疗措施的满意度	患者对总的医疗质量打分
费用	
医疗保健资源的利用	患者就诊次数
直接费用	患者就诊及开处方药的成本
间接费用	缺勤所致的收入损失

健康转归的类型

转归研究考虑的指标很多,包括常规的临床度量如病死率,疾病或治疗的并发症,病理学异常、生理学异常和实验室异常持续的时间,畸形,症状和体征,以及有害的临床事件等。此外,转归研究也要考虑患者对生命质量的观点和对治疗的满意度。其他有关的转归还包括医疗保健资源的利用和残疾或死亡造成的经济损失(表8-1)。

测量标准

为了能够付诸实践,试验必须满足可靠性、真实性、应答能力和可解释性等项标准(图8-2)。**可靠性**涉及一个测量程序在反复试验时能在多大程度上产生前后一致的结果。**真实性**是一个试验在多大程度上测量了人们打算测量的指标,如一份疼痛问卷是否真实地测量了疼痛而不是仅测量了患者的心情。**应答能力**是能测出有临床意义的改变的能力。举例说,如果某种治疗会导致与健康相关的生活质量的重要改善,所进行的测量就应能检测出此种差异。为了使测量的结果能付诸实用,各种度量也应当用临床工作者能了解的术语来表达。

活动	(每列圈一个数字) 是,很受限	是,稍受限	否,完全不受限
a.剧烈运动,如跑步、举重物、参加剧烈运动项目	1	2	3
b.中度活动,如搬桌子,推动真空吸尘器,玩保龄球或打高尔夫球	1	2	3
c.提起或携带食品杂物	1	2	3
d.上几段楼梯	1	2	3
e.上一段楼梯	1	2	3
f.弯腰或跪、蹲	1	2	3
g.步行1英里以上	1	2	3
h.步行几个街区	1	2	3
i.步行一个街区	1	2	3
j.自己洗澡或穿衣	1	2	3

图8-2 SF-36健康调查中评估躯体功能的抽样问题(Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al. SF-36 Health Survey Ma-nual and Interpretation Guide. Boston, The Health Institute, 1993)

患者评估的转归

生活质量

有好几个术语都用来描述"健康"的概念,它们之间几乎可以互换,这包括健康状态、功能状态、生活质量,以及与健康有关的生活质量。1948年,世界卫生组织给健康下的定义为:"躯体、心理和社会交往方面的完美状态,而不仅仅是没有疾病和身体不虚弱。"Bergner认为**健康状态**有5个方面的内容:(1)遗传和继承的特征;(2)生物学、生理学和解剖学的情况,包括器官系统的损害、疾病、体征和症状;(3)**功能状态**,包括完成日常活动的能力(如生活自理、体力活动和日常工作);(4)心理状况,包括积极和消极的感觉;(5)健康潜能,如寿命和预后。

生活质量是一个范围很广的概念,其内容指的是一个人对自己体验到的所有方面作出的评估。因为生活质量包括的许多内容与医学上通常关心的内容相差甚远(如成就感和精神满足感),所以人们常将重点放在生活质量中能被治疗措施影响的那些方面。**与健康有关的生活质量**包括健康状态的好多方面,这些都能被患者直接体验到,如躯体的功能、心理功能、社交功能和角色功能、精力、对自己健康状态的总感受、症状、性功能以及睡眠等(表8-3)。

计量单位的结构和管理模式

要对生活质量进行度量,就需要不同方面的指标。有的度量单位只包含一个总的健康项目,如"你认为你的健康状况极佳、非常好、好、可以、还是很坏"这个问题。但大部分测量表都包含一系列问题或"项目",将这些回答总合起来就可以计算针对每个具体方面的得分。

问卷可以是自填式的,也可以由经培训的访谈者填写。访谈是非常费工的,但能保证依从性,并能将错误理解降到最低限度。访谈可以是面对面的、通过电话的,或计算机辅助的。有时,为了对从不可靠的或口齿不清的患者获得的应答进行估计,还可以使用一个代理回答者。

生活质量测量的类型

在评估生活质量时可用两种基本方法:一般性方

表8-2

测量的标准

标准	定义	实例
可靠性	将此测量方法应用于相同的情况下是否能得出相同的结果?	在同一个人身上反复进行CD4淋巴细胞计数,得出同样的结果
真实性	此测量方法是否真能测出它声称能测出的结果?	从疼痛量表得出的分数与已被确认的疼痛测量结果高度相关
应答能力	此测量方法是否能测出虽然很小但临床上很重要的改变?	功能状态问卷得出的平均分数在吸入了皮质激素以治疗哮喘后明显增加

法和疾病特异性方法。测量的方式可为单指数法的、健康断面式的,或利用度测量的。

一般测量法是用于各种疾病、治疗、环境和患者组的。主要的优点是能用于任何人群,能将各种健康干预的相对影响进行比较。但是,这种方法可能对具体情况下的改变没有反应,对指导作临床决定可能是太一般化了。疾病特异性的测量方法将重点放在与具体疾病、人群、症状和问题有关的健康方面,此种方法与一般性的测量法相比,可能对患者情况的改变作出更大的应答。举例说,广泛用于关节炎研究的健康评估问卷(Fries, 1982)就包括有关握力和疼痛的问题。疾病特异性的测量更容易为临床工作者所了解,但试验起来通常不如一般化的测量方法好。

单指数法指试图将多个概念减少到单维度的量表。举例说,常用于癌症试验的 Karnofsky 业绩状态评分法(Karnofsky,1948)将能完成工作、不需帮助完成正常活动和关注个人需求的能力结合起来。单指数法比较简短,但一般说与多项目的量表相比,单指数法能提供的信息是有限的。

健康断面试图测量所有与健康有关的生活质量的重要方面。举例说,疾病影响侧面(Bergner,1981)评估了躯体方面(包括行走、移动、身体护理、动作),心理社会方面(包括社会互动、警觉行为、交流和情绪行为),以及其他方面如饮食、工作、管理家务、睡眠和休息,以及娱乐和消遣。SF-36 健康调查(Ware, 1992)相对较短(含 36 个项目),常用于评估健康的几个方面,包括对自己健康状态的总认识、躯体功能、躯体健康问题所致的角色限制、心理健康问题所致的角色限制、社会功能、疼痛、心理健康以及体力(图 8-2)。

利用度测量来自经济学和决定理论。利用度一词指个人对某具体健康状态作何估价。利用度被总结为一个分数,范围在 0(代表死亡)到 1.0(代表完全健康)之间。在经济分析中,利用度被用来证明资源应当用于治疗。因为利用度是按照生活的质量来权衡生命的持续时间,形成经质量校正的生命年。但因为利用度只表现为一个分数,不能提供患者生活的具体方面如何受影响的详细信息。舒适度计量表(Kaplan,1988)是一种广泛应用的工具,它把各种层次的功能状态与这些州的社区群体爱好结合起来。

表 8-3

与健康相关的生活质量的各个方面

方面	描述
躯体功能	日常活动,剧烈活动
心理健康	焦虑,抑郁,舒适感,行为和情绪控制
社交功能	社会交往的数量和质量
角色功能	完成工作或日常活动的能力
认知功能	注意力,记忆力,专注能力
精力	精力充沛和疲乏感
对健康总的感觉	整个健康状况的自我评估
疼痛	疼痛轻重和频度
症状	恶心,头痛,头晕等
性功能	完成得如何,是否满意
睡眠	睡眠的数量和质量

患者满意度

患者满意度指患者对他们接受的医疗服务的主观评价。患者对医疗措施的评分反映了患者认为对医疗措施质量而言什么是重要的,包括医患关系和他们认为诊断和治疗措施是否足够。这种评分还预期了后续的行为,包括依从医嘱用药的情况如何,他们是否会回到同一位医生处复诊还是找另一位,以及他们是否会将一位医生推荐给别人。用什么引出患者对医疗措施的判断,此方法对结果有极大的影响。举例说,当应答选择用了“满意”一词时,患者们会选用最可能的答案。评分尺度用得好(如从优秀到差)就能使应答分布得更合理。患者满意度问卷(Ware, 1988)和医学转归研究 9 项诊视评分表(Rubin, 1993)都是精细构筑的工具,用以评估医疗保健措施总的效果和找具体医生就诊的效果。

成本研究

成本研究的基本公式是成本-效益比率。各种研究经常检查直接成本(治疗本身的成本),但也包括对间接成本(残疾或谋生手段丢失的代价,二者都包括现实和可能的)估计(表 8-4)。**成本鉴定**(cost-identification)研究在特定条件下给具体人群施用某种治疗的成本。这些研究描述了成本的自然史而未将某种干预的效益与备选干预的利益作比较。**成本-效益**研究将某种治疗措施以金钱计算的成本与该治

表 8-4

成本研究的类型

成本研究的种类	描述
成本-鉴定	计算在特定条件下给具体人群施用某种治疗的成本
成本-效益	以美元计算比较治疗的成本和依靠治疗所能节约的成本
成本-效果	以病死率和发病率的降低(如得到拯救的生命年或质量校正生命年)比较成本和治疗的利益
成本-效用	以效用分数比较治疗的成本和利益

疗措施的效益所节约下来的成本作一比较,此类研究的一个局限是:所有效益,包括发病率的降低,都只能用货币即美元来表示。此外,计算人类生命价值的技术是有争议的。成本-效果分析将治疗措施的成本和效益以发病率和病死率的降低来比较。成本-效用分析则以利用分数(如所获经质量校正的生命年)来计算某种治疗措施的成本和效益。

研究设计

转归研究使用各种研究设计,包括实验(如随机对照试验)和观察研究(如断面、队列和病例-对照研究)(第6章)。荟萃分析(meta-analysis)用以收集来自许多研究的资料。恰当性研究可检查治疗是否只用于可能从中得益的患者,而没有用于那些不可能从中得益的患者。每种研究设计都有其长处和局限(表8-5)。

随机对照试验

随机对照试验涉及选择有代表性的研究对象,将他们随机分派到治疗组和对照组,并对他们实行监控以观察感兴趣的转归。在评价治疗的效应时随机双盲安慰剂对照试验被认为是金标准。实验设计能最大程度地控制混杂变量的影响,并能作出因果推论。但随机对照试验也有缺点。随机对照试验资料收集费时而代价昂贵。许多研究问题不适合于实验研究设计,实例如伦理不允许进行安慰剂对照或当研究的转归极为罕见时。虽然有可能在药物治疗研究中使研究对象和医生对治疗安排都一无所知,但在研究内科或外科治疗程序时这样做却较为困难。即使随机对照试验能提供有关治疗效应的资料,但这些研究入选和排除的标准以及入选的研究志愿者的性质常常使它们的普遍应用受到限制。

表 8-5

研究设计

设计	优点	缺点
试验	有关因果关系的证据最为可靠	成本高 花费的时间长 不适合同时研究多个问题 不能用于研究少见的转归 广泛应用的可能性有限
横断面	花费的时间短 可研究多种转归 可控制研究对象的选择 可控制测量方法 能提供流行率的资料	不能建立因果关系 组间的差异不能度量
队列	能建立事件间的顺序 避免测量预期因素时的偏倚 能提供有关发生率、相对风险、附加风险的资料	成本相对昂贵 花费的时间长 需要较大的样本量 不能用于研究少见的转归
病例-对照	可用以研究少见的转归 成本相对较低 时间短 能产生机会比	可能有抽样偏倚 研究一个转归的变量时此法受到限制 不能得到流行率、发生率或相对风险的资料
荟萃分析	对转归的统计能力增加 在研究的结果不一致时有用	二级数据的质量差异很大 需要将来源不同的资料归纳起来

观察性研究

与其说观察性研究将患者分派到人们感兴趣的治疗措施中，不如说它们被用来检验医学实践的转归。在**横断面研究**中，所有变量都在单个时间点上测量。虽然横断面研究的成本相对较低，并能提供有用的对疾病罹病率、治疗和转归的描述，但提供的有关因果联系的证据较为薄弱，因为它不能解释时间关系。

队列研究是在一定的时间内对患者进行监控。前瞻性队列研究能在预期转归与实际转归之间提供因果关系的证据，因为预期转归是在实际转归出现前就评定的。如果一些患者接受了某种治疗而另一些患者没接受，则对治疗效果的证据也可以进行估计。在某些情况下，观察性研究可以采用**准实验设计**的方式以进行"自然实验"(natural experiment)，如引入新的治疗措施或改变保险覆盖范围。就如在临床试验中，前瞻性资料收集既成本昂贵又十分费时，而当转归并不常见时队列研究又没什么用。

在**病例－对照研究**中，将患某种疾病或具有某种转归的研究对象(病例)的样本与未患某种疾病或不具有某种转归的研究对象(对照)的样本进行比较。病例－对照研究成本不高，在研究少见的情况时效率极高。但病例－对照研究只能检查一种转归，因为病例就是在此基础上选择的。此外，因为病例和对照是分别选择的，而有关预报因素(predicator)的资料却是回顾性地收集的，所以这样的研究容易出现偏倚。

所有观察性研究都容易产生明显的混杂效果，因为各组之间在可测量的和不可测量的特征方面可能差异极大。可用风险调整的方法来控制那些在组间分布不平衡的因素以及那些可能与患者转归有关的因素，如患者的人口学特征和疾病的严重程度。但是，作推论必须十分谨慎，因为患者、医务人员和治疗过程中不可测量的变化可能就是转归不同的真正原因。

荟萃分析和文献综合

文献综合可用以描绘医学证据的广度和质量，和将现存研究得出的结果进行总结。**荟萃分析**(meta-analysis)可将应用标准化统计方法的文献进行系统性的综合(第9章)，以将许多研究报道的效果聚合起来，对具体干预措施的效果进行定量的估计。其主要目的是搞清知识方面的差距，将规模较小难以得出结论的研究结合起来从而增加这些初步转归的统计学分量，并于研究结果不一致时解决此中的争议。如果这些资料不够充分，就很难从中导出附加的信息。此外，很难将在不同年代使用不同方法在不同人群中

表 8-6

转归研究的数据资源

数据资源	优点	缺点
患者调查	提供患者的视角	费工 要求患者有时尚需医疗服务提供者的合作 某些项目未参与 患者的回忆可能有问题 患者的预期影响对转归的评价
图表摘要	不引人注目 能获得详细的临床信息 能回顾性地进行	成本高 费工 可能不可靠 变量可能记录得前后不一致
索赔资料	不引人注目 成本低 数量大 患者的横断面广阔	资料缺乏临床细节，难以将患者分组或进行风险调整 可能不精确

进行的研究资料综合起来。

适宜性研究

适宜性研究建立标准的适应证,以此为根据判断是否要采用某具体的医学干预措施。确定"适应证"涉及分析现在已掌握哪些知识,用专业知识丰富的医生来补充知识方面的差距,并对适应证达到共识。适宜性研究可结合进工作指南中以帮助开业医师决定某种措施在什么情况下应当采用或不应当采用。

数据资源

转归研究使用各种数据资源,包括患者问卷医学记录,以及索赔和管理数据文件等(表8-6)。

患者问卷

转归研究常以问卷为基础的方法来评估患者的转归。通常询问患者功能如何、有何感觉,以及对所接受的医疗服务是否满意。有时,来自患者的主观资料能提供极有价值的信息,这些信息用生理学度量反而可能不很明显。令人惊讶的是,研究已经表明患者报告的度量至少与常规的生物化学或生理学指数一样可靠。虽然患者的报告提供了独特的视角,但还是应当谨慎选用。资料收集需要患者和医生的合作,有些未参与项目可能影响结果的广泛应用。研究设计必须承认患者的回忆是有局限性的,而且患者对转归的评价也会受到他们期望的影响。

复习医疗记录

详细的临床信息可以通过回顾性地复习医疗记录而收集到。为了使其可靠性达到最大限度,必须由经训练的有医学背景的复习者来做摘要。通过此种方法获得的资料受到医疗文件水平与精确性和医疗记录完整性的限制。

索赔和管理资料

索赔资料分析使用资料档案(如老年医疗保险项目保存的资料),以探索医疗保健的方式和转归。老年医疗保险受益人和提供者数据库包括人口学特征、医院和其他医疗保健提供者的特征、花费、诊断、治疗程序、服务日期以及并发症等。可用的资料包括1991年以来提交的所有索赔中涉及的按时间排列的医疗保健利用情况的记录以及医疗成本。

老年医疗保险的数据揭示了在医疗实践中,特别是诊断和治疗实践中不断出现显著的变化;又描述了不同人群中的死亡率以及与诊断和治疗有关的并发症,还可用以监控一个时期内的趋势。可是还存在一些问题,使索赔资料在评估医疗效果或评价医疗质量方面的价值受到限制。索赔资料不大可能包含详细的临床特征,而这些临床特征(如结肠癌的分期)被认为能影响预后。因此根据这些资料很难将患者按临床情况分组或充分控制可能影响转归的临床因素。

难题

在转归评估的价值得到充分利用之前,还存在许多难题。尤其是,医疗保健的结构和过程如何影响患者的转归,我们对此的了解还远远不够。

需要进行临床试验来检查现在实行的和新设计的治疗措施的效应。用以度量治疗效果的研究必须检查短期转归和长期转归。为了检查服务的效果,传播信息,以及评价医疗保健的质量,数据系统必须能描绘治疗和转归中的变化。需要更好的研究工具和测量技术,包括对患者报告的转归进行度量的更可靠、真实、易懂的方法,这些方法应在更为多种多样的人群中进行试验。最后,在对具体患者进行治疗时,为了使作出的决定更为合理,学者和临床医师都应加深对有效实践的了解,并学会将其与临床经验、病理生理学知识和患者的偏好结合起来。

推荐阅读

Berwick DM. Disseminating innovations in health care. JAMA,2003,289:1969 – 1975.
探索保健领域中何以有些创新能被采用和如何提高医疗效果的问题。

Committee on the Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21th Century. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
列举医疗保健运用不足、过度和失误的问题，呼吁立即采取措施，改善医疗保健工作，并就其实施提出综合性对策。

Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med, 2003, 348:1839 – 1854.
作者研究证明雌激素加孕激素并不能使与健康相关的生命质量真正受益。

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
从流行病学调查着手设计临床研究的专著。帮助读者如何完成从酝酿研究课题、设计研究到提出能被接受的建议的整个过程。

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (eds). To Err Is Human: Building a Safer Health System[M]. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
讨论病人安全的理论与研究结合专著，指出医疗错误是影响公众健康的一个重要问题，而错误的发生主要是由于体制而不是行为，责备基层保健人员是没有积极意义的。

（**王贤才，郑伯承** 译；曾汉英，宁敏磊 校）

第9章

统计的应用

Catarina I. Kiefe

医学中的"稳健做法"(sound practice)必须要有科学的依据,即已发表在医学专业评议类文献中的数据。在这些文献中,研究者们所公布的成果,需要用描述统计来归纳其数据,并用推断统计来检验其假设。筛选统计工具和理解统计分析时都需要判断力。医生要想真正吃透医学文献,并使之造福病患,就需要具备一定的统计学基础。

研究设计,数据质量以及推论的可靠性,这些流行病学概念是理解和运用医学文献的关键。统计学为处理随机变化的数据提供了一套科学的方案。合理地运用统计工具是一项好的研究的必要(但不是充分)因素。统计的理解需要同整体的研究质量挂钩。

描述统计学

许多临床变量,如收缩期血压值,是一段连续的数字刻度。对于这些连续变量,其"中心位置"的测量方法包括**均值**(算术平均数)、**中位值**(第50个百分位数或中间值)和**众数**(mode,最常见值)。离差(dispersion)衡量变量间的差异大小。对于呈钟形分布的连续变量(高斯分布或正态分布),在均值±1.96倍标准差(SD)的范围里,定义了一个**占观测值95%的区间。均值的标准误**(SEM)衡量均值本身估算的精确程度。SEM总是小于SD,SEM不适合直接用于衡量离差。当变量呈钟形分布时,样本的均值±1.96倍标准差就代表了95%的均值的置信区间。置信区间的长短体现了均值估算的精确度。假设一个研究报道其平均收缩期血压为123 mmHg,SD = 100 mmHg,SEM = 2 mmHg。假定该收缩期血压变量是呈正态分布的,那么该研究群体中,收缩期血压均数在103 mmHg~143 mmHg之间的占95%。如若进行100次类似的研究,在同样的操作下,其中95次测得的平均收缩期血压会落在119 mmHg~129 mmHg的区间内。说明在95%的情况下,均值在其95%的置信区间内可信。

许多具有临床意义的变量是非连续性的。心肌梗死后的生命状态就是个**二歧变量**(名义变量),只有"生"与"死"两个值。主要的血型组(A,B,AB或O)也是一种四者选一的名义变量,血型之间不存在固定的先后次序。乳腺癌的各个时期是个有序变量,彼此间的排序是有据可依的(例如,Ⅳ期乳腺癌要比Ⅱ期更为晚期)。从Ⅰ期发展到Ⅱ期对比从Ⅲ期发展到Ⅳ期,两个过程大相径庭。在有序而非连续性的变量中加入一个单位的增量,相比在连续变量中添一个增量,其意义大不相同。因此,有序变量和连续变量的分析工具也有所区别。有序和名义变量一般凭各个类别中个体所占比例来归纳,在这里,均值和标准差并不适用。

假设检验

大量临床研究都涉及揭示表象(例如吸烟)与疾病(例如肺癌)或者方案与疗效之间的联系(第8章)。举个典型的研究案例,研究者先要提出一个假设,比如,服用降压药患者的平均收缩压要低于服用安慰剂的患者。然后,研究者从他们感兴趣人群中取样(治疗组和对照组),并测量其关注的变量(收缩期血压)。无效假设默认两组之间没有差异。在这里,无效假设要求治疗组和对照组必须从条件相同的人中间抽取。如果该假设成立,且实验设计合理,那么,两组之间平均收缩压的差异就只和随机抽样相关。无效假设的影响应力求忽略。

如果实验设计合理,则基于群体样本的推论亦可应用于整个群体。前提是必须假定样本(治疗组和

对照组)都是随机抽取的。任何违背该假设的举措，譬如在治疗组中倾向于挑选低盐膳食的个体,都将导致偏倚,并降低该研究推论的可靠性。统计学并不会直接陈述研究的瑕疵。然而,如果两组之间确实观测出差异(如治疗组的收缩压要低于对照组),那么该统计的关键问题就在于,这个差异是否真是由随机抽样造成的(即偶然性)。

如果观测到的差异(哪怕是极端的偏差)只是偶然引起的,这种可能性称为 P 值。如果治疗组和对照组之间的平均收缩压确实存在某种差异,$P<0.05$ 意味着,如果无效假设成立,那么仅由偶然引发该差异(或更大的差异)的可能性小于5%。如果 P 值较小,该差异的出现就未必只是偶然,因此无效假设不成立,并可推断出,群体间的差异是确实存在的(比如,治疗与疗效之间存在必然联系)。

尽管统计工具能确认存在某种联系,但彼此之间未必就有因果关系。曾有一研究指出胰腺癌和喝咖啡之间存在统计学联系。然而,咖啡会导致胰腺癌,并没有可靠的科学依据。要确认某种关联是否来源于因果关系,仅靠统计学是不足以定论的,相关因素还包括生物学上的可能性,时间上的可能性(先因后果),关联是否紧密,该关联在合理研究范围内的不同条件下的稳定性,以及剂量效应(does-response effect)等。

较小的 P 值(一般默认为 $P\leqslant0.05$)可避免出现原本真实的无效假设被拒绝的情况。较小的 P 值是观察数据与无效假设相矛盾的有力证据。拒绝真实的无效假设,这样的错误称为Ⅰ类错误。这种错误来自偶然导致的差异或事实上并不存在的关联(如仅凭一些随机变异就武断收缩压经治疗后有下降),一般将Ⅰ类错误的可能性称为 α 或检验水准。可接受的 α 的上限通常为0.05。

相反,当 P 值较大导致忽视差异时,就会出现Ⅱ类错误(错误的接受了无效假设)(例如,因为随机病例没出现疗效,而误判这种实际上有效的疗法不能使收缩压下降)。一般将Ⅱ类错误的可能性称为 β。Ⅱ类错误可能来自某些缺乏统计把握的研究(例如,取样量不足)不足以揭示某些真正的关联或差异。

研究的效能(power)(即能够观测出确实存在的差异或关联的概率)表示为 $1-\beta$。当取样量、α 值或某个具备临床意义的差异度增大时,研究的效能都将随之增加。当数据的可变性增大时,研究的效能降低。在设计实验时,研究者要估算出足够证明假设的取样量大小,使其Ⅱ类错误减小至临床上可接受的范围内。

举例说明这个道理:假定有一项研究,检验某新型降压药的疗效是否优于现有药物,将病人随机分为相同人数的两组,一组服用新药,另一组服用现有的药物。取样量的大小(即被调查病例的多少)决定于把握度的期望值,可具备临床意义上的差异的估算(即研究者期望达到的两组间平均收缩压的最小差异)以及已知收缩压的变异性(即其标准差)。如果在临床意义上需要两组间差异至少达到10 mmHg,预期效能需大于80%,则每组必须随机安排36位病人(表9-1)。然而,如果平均收缩压下降5 mmHg即认为新药具备临床意义,预期效能80%,则每组需要安排142位病人。

由于研究的效能太低不足以体现某些效果,因而否定效果,这是常见统计学误解。作为严谨的医学文献读者,当某研究取得肯定的结论(有效的)时,应注意Ⅰ类错误,而当研究取否定的结论时,也应考虑到Ⅱ类错误出现的可能,当研究的取样量很大时,极小的 P 值或许意味着所研究事物的影响也很小。如果某研究报道某药物治疗后平均收缩压下降1 mmHg ($P<0.01$),该结果具备较高的统计学显著性,但临床意义不大。取样量高的研究有时会检测出高统计学显著性,但临床上实无差异。

统计的显著性检验能切实防止偶然性对研究真实性的影响。但显著性检验并不能解决诸如偏差、混杂变量或错误数据等问题。研究者往往会高估研究的表面上的可靠性(例如,他们可能将研究结果推广到原样本尚不足以代表的群体中去)。最初,溶血栓

表 9-1

根据临床意义和效能决定的检验一种新降压药疗效所需的样本大小*

两组间能检测到的平均 SBP 最小差异(有临床意义的效果大小)(mmHg)	需要的效能(%)	每组中样本数
10	80	36
5	80	142
10	90	48
5	90	190
10	95	59
5	95	234

*按 $\alpha=0.05$,t检验,同样大小,两组的标准差都为15 mmHg,服用已证实药物组平均收缩压130 mmHg。

两组样本大小按下式计数均值:

$$n=2\left[\frac{(\text{要求两边}\,\alpha\,\text{错误的}\,Z+\text{要求}\,\beta\,\text{错误的}\,Z)SD}{\text{两组间平均预期差异}}\right]^2$$

式中Z可在标准表中查得。所需的总样本大小是单组样的双倍。计算该情况以及其他情况下,所需样本的数量可查阅标准统计检验。

表 9-2

针对不同类型的数据和情况推荐的统计学方法

被研究的人或事件	数据特征		
	连续的*	顺序的	名义的
两组不同的人	非配对的 t 检验	Mann-Whitbey 秩和检验	χ^2 检验或 Fisher 精确检验
3 组或更多组不同的人	方差分析	Kruskal-Wallis 统计	χ^2 检验
同一批人的前后对比	配对的 t 检验	Wilcoxon 符号秩检验	McNemar 检验
两个变量之间的关系 †	线性回归和皮尔逊相关系数	Spearman 相关系数	相依系数

* 其分布至少与钟形曲线相似。

† 如果两变量都不符合数据类型的标准,则选择右侧与两个变量相符栏目。

剂的疗效仅在小于 65 ~70 岁的病人中得到体现。由于早先的研究设计合理,执行得当,因此其内在的可靠性毋庸质疑。而该结果对于年龄更大的个体,可以推广到多大的程度,就被广为争议,并成为进一步研究的课题。

统计显著性检验

一旦某假设得到清晰的阐述,检验该假设的数据也已被收集,则可通过统计学程序来解析该数据并给 *P* 赋值。这些统计学程序称为统计显著性检验。数据的类型决定相应的统计学检验方式。仍以降压药实验为例,其目的是对比服用安慰剂者和服用活性药物之间平均收缩压的差别。假定收缩压是呈钟形分布的,那么非配对的 t 检验是相应合理的显著性检验统计手段。如果将降压药实验要考察的变量组拓展到 3 个或更多,譬如饮食、活性药物和安慰剂,那么方差分析将会是最合适的显著性检验统计方法。t 检验和方差分析为随机变化组之间的差异赋予 *P* 值。

方差分析和 t 检验都是参数分析,默认以参数方式表达的数据会遵循某些特定的分布形式,譬如传统的钟形分布。此外,非参数检验无需假定数据要遵循特定的分布方式。表 9-2 提供了在特定条件下参数检验和非参数检验的使用概要。

降压药的疗效研究也可以设计成另一种方式,取缔安慰组,让每个研究对象都充当自身的对照样。对比服用降压药前后的收缩压变化。那么,两组中的观测对象的收缩压是成对的且非独立性的。这时就要选择配对的 t 检验。

当要调查的结果为二歧变量时则另当别论。例如研究 β 受体阻滞剂对心肌梗死导致的死亡概率的影响,此时,研究者可将患者随机分为两组:一组服用 β 受体阻滞剂,另一组服用安慰剂。无效假设认为:两组的死亡率相同。这时,应该选用 χ^2 检验(chi-square)。

在特定情况下,需要将两连续变量之间的联系公式化。例如,假设收缩期血压随着年龄的增加也线性增加,在数学上可表达如下式:

收缩期血压 = a + b × 年龄

式中血压和年龄是因人而异的变量,而 a(回归常数)和 b(回归斜率或回归系数)是固定的常数。无效假设认为 b = 0,线性回归为此提供一个 *P* 值,并估算系数 a 和 b 的值。线性回归可以判断该模型是否能合理的应用于已知的数据中。假定数据呈正态分布,可以用皮尔逊相关系数(Pearson's correlation coefficient,一般用 *r* 表示)来衡量年龄和收缩压之间线性关系的强弱;*r* 总在 −1 与 1 之间,r^2(总在 0 与 1 之间)用来衡量与年龄相关的收缩压的变异程度。假如皮尔逊相关系数为 0.6 就意味着大约 36% (0.6^2) 的收缩压变化是由年龄引起的。

多变量方法

临床现象往往是错综复杂的,难以将其简化为一个单变量的简单公式。比如在前文的研究中,其他的因素,譬如体重就可能对血压有影响,同时还和年龄相关。如果在记述线性回归模型时缺失了这个混杂变量(体重),就可能歪曲了年龄和收缩压的关系。需要更为复杂的方式去调节混杂变量,模拟出更精确的联系(表 9-3)。在这里,收缩压是应变量,年龄和体重是自变量:

收缩压 = a + b × 年龄 + c × 体重

多元线性回归可以决定参数 a、b、c。*P* 值赋予模型中的每个参数,*r* 和 r^2 值则用于整个模型。当应变量是二歧的而非连续的,并且要考虑几个连续的

表 9-3

常用的多变量方法及其相应变量(终点变量)

多元变量方法	应变量
多元线性回归	连续变量
多元逻辑回归	二歧变量
Cox 比例风险回归	终点事件的出现时间
差别分析	名义变量
分类和回归树	二歧变量(可以是终点事件出现的名义变量)

或名义的自变量时,多元逻辑回归(multiple logistic regression)是常用的选择。当自变量为名义变量,且具有两个以上属性时,多元逻辑回归同样适用。在模拟由多个自变量决定的多分变数结果时,判别分析(discriminant analysis)可以产生相似的效果。

Cox 比例风险回归(Cox proportional hazard regression)是另一种医学文献里常用的多元分析工具,相应的结果变量是某特定事件的出现时间。一项有对照的随机试验,比较两种不同的肺癌疗法,取存活时间为结果变量。Cox 回归可以模拟出治疗方法对存活时间的影响,并对诸如年龄、性别、诊断时肿瘤的分期这些参数做出调整。Cox 回归与多元逻辑回归的差别在于,Cox 回归的结果变量是连续的(比如存活的时间),而多元逻辑回归得出的结果是二歧的(比如在 5 年内活着)。在这种比较两种肺癌疗法的随机试验的对照中,在各组内有时会存在关联,病人共享着本组内的独有的东西(比如难以量化的组内医师的诊疗行为)。这将导致组内的观测结果丧失独立性,需采用更先进的分析手段,比如多层线性模型(hierarchical linear models)或者混合模型(mixed models)。

强大的统计软件使多元模型看似可以轻易完成,这导致了该方法的滥用。假定用多元逻辑回归分析β受体阻断剂对心机梗死后死亡率的影响,在 200 名患者中最后有 20 人死亡。结果变量是研究后的生命状态(生或死)。除阻断剂本身外,研究者还试图在研究模型中加入一些自变量,如安慰剂、年龄、性别、共患疾病、左心室射血分数及其他相关临床变量。哪怕没有确切的方法能算出所需的终点事件(死亡)的数目,这样的建模方式也会导致过拟合(overfitting)。也就是说,终点事件(死亡)的数目太低,导致模型失真。一般来说,每一个和模型相关的自变量都至少要对应5~10个终点事件。此外,对假设的真实性与线性程度的妨害,同样会对临床文献中的多元建模产生负面影响。这些模型都具备很强的拟合能力,极容易被滥用,必须慎重对待。

统计学是一把解析和应用临床数据的利剑,它只能避免随机抽样引起的错误推论。但不能弥补其他有损临床研究可靠性的负面因素,譬如偏倚或错误的数据。

推荐阅读

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.

专著:《实用逻辑斯蒂回归法》。已掌握线性回归法和列线表分析法的人,可再阅读此书,学习逻辑斯蒂回归法的应用,包括以人们熟悉的不同软件包列举的很多实例。

Rosner B. Foundamentals of Statistics. 5th ed. Pacific Grove, CA: Duxbury, 2000.

生物统计学的简明教科书,通过很多实例,说明临床研究中很多统计学方法,包括多变量分析。

(王小磊 译,宁敏磊 校)

卷 Ⅲ

预防和环境医学

第 10 章　预防保健原则(67)
第 11 章　定期健康检查(71)
第 12 章　营养对健康和疾病的影响(77)
第 13 章　体力活动(85)
第 14 章　吸烟与健康(89)
第 15 章　暴力与损伤(95)
第 16 章　免疫法(101)
第 17 章　酗酒和酒精依赖性(115)
第 18 章　职业和环境医学原理(126)
第 19 章　放射性损伤(131)
第 20 章　慢性中毒:痕量金属及其他(141)

第10章 预防保健原理

Albert Oberman

越来越多的证据表明:个人保健行为和预防服务,与美国主要死亡和病废原因所致死亡率的降低有关。对风险决定因素认识的进步,卫生改革中对预防工作的要求以及死亡率总体上的明显下降趋势,都为进一步发展初级卫生保健工作提供了推动力。表10-1为10年来主要死因的死亡率改变和这些死因按性别及部分种群的排序。总死亡率下降,主要是受惠于心血管疾病死亡率的减低。2000年美国人出生时的预期寿命虽已达到创纪录的76.9岁,但在发达国家中还只居中等水平。家庭年收入在25 000美元以上的人,比家庭年收入不到10 000美元的人,寿命约长3~7岁(视性别和种族而定)。男子由各种病因特别是人类免疫缺陷病毒感染所致年龄调整死亡率都较高。死亡率还因地域而异,并与社会经济状况为反相关性,大多数死亡原因在黑人中都比白人高。

美国国内提供卫生保健和预防服务的情况也有很大差异。没有经常性医疗保健来源、低收入和教育程度低的群体以及老人等,利用临床预防服务的机会较少。获得预防保健的保障,与病人、保健人员和保健体制有关。此外,决定健康状况的因素还包括保健政策和干预、个人行为、物理与社会环境以及个人生物学等情况(图10-1)。

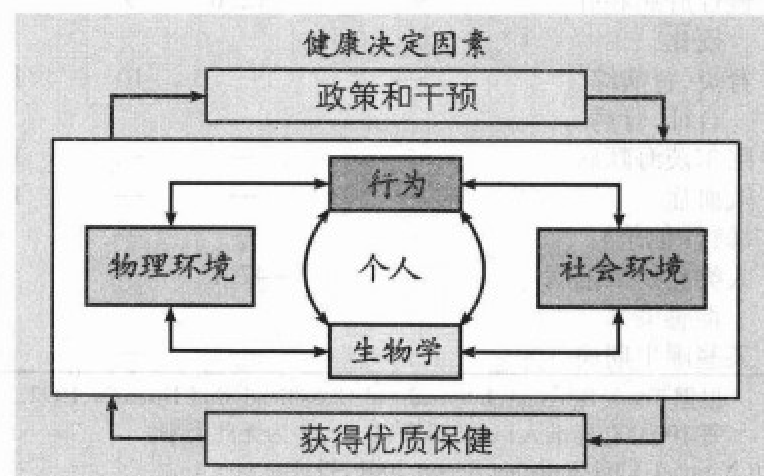


图10-1 健康决定因素涉及到保健政策及干预(治疗)与保健行为、环境和个人生物学状况等因素的复杂相互作用。(由U.S. Department of Health and Human Services:Healty People 2010. With Understanding and Improving Health and Objectives for Improving Health, 2 vols, 2nd. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 2000.)

预防策略

两种相辅相成的预防策略,即由群体着手和由临床高危对象着手。群体途径是十分合理的,即对群体中的各个层面广泛干预,因为当前问题主要出在数量很大的中度风险的人,而不是少数已有明显异常表现的人。由于慢性病的风险一般都是连续性的,常为一曲线,故由此途径着手,可把整个群体的风险降至较低水平。慢性病通常都是多项中度危险因素相互作用的结果,而不是单项危险因素所致。像高血压并发症和可预防性死亡,大多来自轻至中度高血压(第63章),而不是数量相对为少的严重高血压。高血压治疗功效已被充分肯定。[1]据认为,美国人收缩期平均血压下降3 mmHg,可使各种病因所致年度死亡率下降4%,冠心病死亡率下降5%,卒中死亡率下降8%。

高险预防策略是针对那些已被认定为最可能发病而将受惠于积极干预的人。这种预防策略更适合于通常医疗实践,避免群体性预防方式的低效性,因为它要对很多既不要求帮助,也不大会从这样的帮助中获益的人进行干预。把预防对策集中在高危者,能使这些人得到很大好处,但对疾病总负荷的可能影响则往往是令人失望的。

尽管强调预防是很合理的,但研究证明在预防保健的实施上还有重大缺陷。主要障碍是投入时间不足,缺乏补偿,对试图改变行为的处置能否切实做到

表 10-1

1990—1999 年美国死亡率及其百分比改变;1999 年不同性别和种族主要死亡原因总死亡数排序和百分数

	所有人员死亡率		总死亡率排序和百分数									
	死亡率†	百分比改变	男		女		白人		黑人		拉美	
死亡原因*	1999	1990—1999	排序	%	排序	%	排序	%	排序	%	排序	%
心脏病	267.7	-16.8	1	29.9	1	30.7	1	20.8	1	27.6	1	24.9
恶性肿瘤	202.6	-6.2	2	24.3	2	21.7	2	23.2	2	21.7	2	19.5
心血管病	61.8	-5.6	3	5.5	3	8.5	3	7.0	3	6.6	4	5.7
意外伤害	35.7	-4.8	4	5.4	7	2.8	5	4.0	4	4.5	5	8.3
慢性下呼吸道病	45.8	23.1	5	5.3	4	5.1	4	5.6	6	2.8	8	2.8
糖尿病	25.2	21.7	6	2.7	5	3.1	7	2.6	5	4.2	5	5.0
流感和肺炎	23.5	-36.1	7	2.4	6	3.0	6	2.8	10	2.1	9	2.2
故意自伤(自杀)	10.6	-15.2	8	2.0	—	0.5	10	1.3	—	0.7	—	1.6
慢性肝病和肝硬化	9.7	-12.6	9	1.5	—	0.8	—	1.1	—	1.0	6	2.9
肾炎,肾病综合征,肾病	—	—	10	1.4	9	1.5	9	1.4	9	2.4	—	1.5
阿尔茨海默病	—	—	—	1.1	8	2.6	8	2.0	—	0.8	—	0.9
败血症	—	—	—	1.1	10	1.4	—	1.2	—	2.0	—	—
暴行(他杀)	—	—	—	—	—	—	—	0.4	8	2.7	7	2.8
人类免疫缺陷病毒感染	5.4	-47.1	—	—	—	—	—	0.3	7	2.8	—	1.9
某些围生期病	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	2.1

* 根据 Tenth Revision, International Classification of Diseases, 1992.

† 每 100 000 标准人口;初步资料。 —为无此类别。

仿 National Vital Statistics Report 2001, 49:10.

不无疑义,还要建立起适应疾病的卫生体系。

临床预防服务

临床预防服务包括咨询、免疫处理、筛检试验以及通过干预减低疾病易感性等。预防服务通常分为一级、二级和三级预防。一级预防(primary prevention)是防患于未然,在疾病或损伤发生之前即事防范;二级预防(secondary prevention)是通过早期检测与处理,制止临床前病变的继续发展;三级预防(tertiary prevention)的情况与以上不同,是指疾病发生后通过康复活动以减少并发症与功能丧失。这些预防时相的区分可能是不很明确的。因为检查和治疗高血压,对防止高血压性疾病的发生虽被认为是二级的,但在防止充血性心力衰竭与卒中上则是一级预防。任何情况下,预防都可理解为一个连续体系:从改变诱发因素到防止疾病发生以至避免过早死亡和病废。预防工作做得愈快,避免不必要的病变、病废和过早死亡的可能性也愈大。因此对危险因素本身的预防,已受到越来越多的重视,并由此而引入了所谓"原始"预防("primordial" prevention)的概念。

不作适当探讨和随访的普遍筛检,实际效果不大。定期健康检查(第 11 章)已由广泛、普遍的工作方式发展为针对特定年龄、性别和种族群体的特定疾病或危险因素而进行的预防、检测和治疗。

卫生保健系统的改变和国家指导方针的发展,可能会对促进健康、疾病预防以及以医生为主的医疗保健与公卫系统的联系,给予更多关注。面对每一种病变,医生都要把预防的可行性与预防干预发生不良效应的可能性结合考虑,细加权衡。

现在已有大量证据,说明有些已很明确且常能防范的因素,与一些重大健康问题的发病率、死亡率息息相关。所有死亡、发病和疾病中,约半数是非遗传因素导致的,很多生活方式的改变对多种系统与病变都有好处。如美国每 5 例死亡中,即有 1 例是抽烟所致(第 14 章);膳食习惯(第 12 章)则能影响动脉粥样硬化、糖尿病、骨质疏松和癌症的发生。其他与健康有关的重要个人行为因素如体力活动、饮酒、违法药剂、性行为、接触外界毒素等。信息 DNA 多态性(如单核苷酸多态性)的鉴定和对有关基因的进一步阐明,就能检出易感个体,并有可能采取适当措施,防止这些有害遗传性状的表达。

有几种常见误解,对预防保健工作的推进是不利

表 10-2

发达和发展中地区2020年影响寿命和十大主要伤病原因预测

发达地区		发展中地区	
顺序/疾病或损伤	DALYs*(×10^6)	顺序/疾病或损伤	DALYs*(×10^6)
所有病因	160.5	所有病因	1228.3
1. 缺血性心脏病	18.0	1. 单相重抑郁症	68.8
2. 脑血管病	9.9	2. 交通事故	64.4
3. 单相重抑郁症	9.8	3. 缺血性心脏病	64.3
4. 气管、支气管和肺癌	7.3	4. 慢性阻塞性肺病	52.7
5. 交通事故	6.9	5. 脑血管病	51.5
6. 饮酒	6.1	6. 结核病	42.4
7. 骨关节炎	5.6	7. 下呼吸道感染	41.1
8. 痴呆及其他变性与遗传性CNS病	5.5	8. 战伤	40.2
9. 慢性阻塞性肺病	4.9	9. 腹泻类疾病	37.0
10. 自伤	3.9	10. 人类免疫缺陷病毒感染	34.0

*由于死亡和病伤折寿而丧失的岁月总和。

DALYs = 伤病对寿命的影响;CNS = 中枢神经系统。

Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease study. Lancet, 349: 1498 – 1504, 1997.

的。很多人认为具有强烈遗传色彩的疾病是不能改变的,但疾病易感性则常需多个基因与环境因素相互作用才能表现出来(第39章)。再者,慢性病是多因素造成的,因此改变其他因素对遗传风险增高亦有补偿作用。那些认为老年人预防意义较小的观念,则会使很多最能受惠于预防的老人以此而失之交臂。老人得病的绝对风险较大,但事实证明他们更能奉行预防措施,并收到良好效果。此外,对老人的预期寿命也常估计不足,现在活到75岁的人,预期平均还能再活11年以上。

老年人口的增多、死亡率下降、很多疾病治疗水平的提高,要求我们必须更加侧重一级预防。否则重大疾病及其伴随的发病率还会增长,对现有医疗资源的消耗也更加甚。

一般说来,美国公民75岁以上预期寿命中,85%时间都是健康度过的,不受病废、疾病和损伤的干扰。今后25年中,发达国家因病废影响而丧失寿命的主要原因,可能还是动脉粥样硬化性疾病,但抑郁、抽烟相关疾病、事故、酒精和变性类神经与风湿性疾病仍将有明显影响(表10-2)。预防的目的不仅是要延长寿命,而且要推迟疾病病废的发生,也就是实现"发病率的压缩"原则。

主要死亡原因的下降趋势和预期寿命的延长,主要是由于预防以及医疗和保健工作的进步。但是虽然在这些领域取得了重大进步,美国的卫生状况仍明显落后于其他发达国家。在改善医疗保健上还有很多工作可做,特别是在预防方面。制定"2010年人民保健"目标,就是为今后十年社区和临床实践提出的奋斗目标。

A级论证文献

❶Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA, 2003, 289: 2560 – 2572.
美国高血压预防、检出和治疗联合委员会第7次报告。

推荐阅读

Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease Study, Lancet, 349: 1498, 1997.
本文是作者们有关全球疾病负荷研究的4篇系列报告之一,包括全球死亡率和发病率的预测等资料。

National Center for Health Statistics: Health, United States, 2001, with Socioeconomic and Health Status

Chartbook. Hyattsville, MD, Public Health Service, 2002.
有关美国健康状况和发展趋势的报告。

U. S. Department of Health and Human Services: Healthy People 2010. With Understanding and Improving Health and Objective for Improving Health. 2 vols, 2nd ed. Washington, DC, U. S. Government Printing Office, 2000.
美国卫生部制定的2010年人民保健发展规划，提出今后重点领域的工作目标。

U. S. Precentive Services Task Forice Web Site.
美国预防工作的官方专家网站，http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm. 可以检索到有关预防方面的最新文献和建议。

（王贵才，郭聚甫 译；曾汉英，高摄渊 校）

第 11 章

定期健康检查

David Atkins

一级和二级预防作为成人基本卫生保健重要部分的理念,已越来越为医生和病人所接受(第10章)。但是每年来门诊作一次全面有序的体检和一套规范的筛检试验的传统作法,已改变为一套因人制宜的临床预防服务。这种服务视每一病人的年龄、性别和个人危险因素而异,并可作为当前医疗的一部分来实施。

从国家规范情报处(National Guideline Clearinghouse)(http://www.guideline.gov)可以检索到各种临床预防规范。最完整的建议是美国预防工作专家组(USPSTF)(http://preventiveservices ahrq.gov)制定的,从事这项工作的专家组,得到联邦保健研究的质量管理署和加拿大预防保健专家组(http://www.ctfphc.org)的支持。USPSTF建议已被各大初级保健专业团体(美国医师学会和美国家庭医师学会)、很多保健计划以及国家质量保障委员会(http://www.ncqa.org)(为保健质量提供评估方法的部门)等机构所采用。USPSTF建议要求每项服务应有能使疾病特定死亡率或发病率减低的证据。A级建议一般要求从高质量研究(如大规模筛检试验)得到直接证据,证明受益肯定大于损害。USPSTF建议比一些专业机构的建议更为保守,后者的建议可能是根据不很直接的证据提出的,如要求及早发现疾病,但并未证实此举对长期转归有何影响。USPSTF的结论包括医生应对所用筛检试验作更多的选择,医生应和病人一起共同商定专业服务项目,特别是需要权衡利弊得失时,医生还应利用这种机会,提供特定预防计划以外的服务。

定期健康检查的具体内容如下:

- 病史和风险评估
- 筛查早期病变和变通的危险因素
- 通过咨询和行为干预,促进健康行为
- 免疫接种
- 讨论化学预防

病史

病史和风险评估是决定其他预防干预的重要途径。风险评估可以明确病人可能受惠于其他服务项目(如增加该年龄段一般不做的某些筛检试验或免疫接种),是否需作特定行为咨询:

- 抽烟、饮酒及其他药物(特别是注射毒品)(第14章,第17章,第30章)
- 膳食(第12章)
- 体力活动(第13章)
- 可能使性传播疾病(包括人类免疫缺陷病毒)或意外妊娠增加的性行为
- 有关癌症和心脏病的家族史
- 居住地(社区的传染病风险)
- 有无慢性病和心血管危险因素

筛查早期疾病和无症状危险因素

每年都有新的筛检试验问世,都是根据它们准确检测未发现疾病或疾病危险因素的作用而推出的,但是一项筛检试验要成为常规应用项目,还须具备一些其他条件(表11-1)。筛检的获益必须与其可能造成

表 11-1

有效筛检试验的要求

筛检的疾病应是发病和死亡的重要病因
筛检能在无症状早期发现该病
筛检和治疗早期病变或危险因素得到的健康转归比治疗已有症状发生时要好
早期发现和治疗的好处足以认定为筛检承当潜含的损害和费用是值得的

表 11-2

美国预防工作专家组为一般群体提出的干预建议

筛检

身高和体重:定期
血压:2 年 1 次
筛检问题性饮酒
短期筛检抑郁*
血总胆固醇和 HDL 胆固醇:男子≥35 岁,女子≥45 岁,其他有 CVD 危险因素者;5 年 1 次
结肠直肠癌筛检:≥50 岁(选项见上)
乳房 X 线摄影 1~2 年 1 次(±临床乳腺检查):女子≥40 岁
宫颈刮片(Pap)试验:65 岁前至少 3 年 1 次
衣原体:性事活跃的≤25 岁妇女和年龄更大的涉危妇女
骨质密度试验:女子≥65 岁和 60~64 岁涉危妇女
视力筛检:≥65 岁
检查听力障碍:≥65 岁

性行为

意外妊娠:避孕
预防 STD:防止高危行为†,安全套或女用障壁加杀精剂†

预防外伤

膝或肩安全带
摩托车或自行车或 ATV 头盔†
烟雾检测器†
火器的安全储存或清除†

牙的保健

定期牙科检查†
牙线,每日以含氟牙膏刷牙†

预防接种

肺炎球菌免疫接种(≥65 岁)
流感免疫接种(每年,≥50 岁)
破伤风-白喉(Td)强化(每 10 年一次)
风疹(易感育龄妇女)‡

咨询

不良癖嗜

戒烟
减少饮酒风险或损害
开车或游泳或划船时不饮酒或服药†

膳食和运动

限制饱和脂肪;保持热量平衡;多吃谷物、水果、蔬菜
充分钙摄人(妇女)
定时体力活动†

化学预防

多种维生素加叶酸(准备或能妊娠的妇女)
与中年人和其他心脏病风险增加的人讨论阿司匹林预防心肌梗死的利弊

*抑郁筛检以有改善抑郁处理的系统存在时最为有效。
†医生咨询对此行为的影响尚未证实。
‡血清学试验、确切的预防接种史和常规接种(含 MMR 更好)都是可被接受的备择项目。
HDL=高密度脂蛋白;CVD=心血管病;STD=性传播疾病;ATV=所有地面机动车;MMR=麻疹-腮腺炎-风疹。

的损失结合考察,包括假阳性和假阴性结果,风险和随访操作或处理的费用。即使试验的特异性很高,但如用于健康群体中不常见病变如癌症的筛检,多数阳性结果仍为假阳性(第 6 章)。现有充分证据说明:只有相对数量较小的筛检试验可用于整个群体(表 11-2),其他试验和干预,都只宜用于风险较高的群体(表 11-3)。此外,有些常用试验虽已普遍推行,但一般仍不宜推荐为常规筛检项目(表 11-4)。至于其他可能的筛检试验,大多都还没有充分资料足以肯定或否定其筛检价值。

表 11-3

为高危群体推荐的筛检和干预

可能干预	群体
HIV 试验	高危性行为或静脉吸毒者;考虑当地流行情况*
梅毒(RPR 或 VDRL)	高危性行为;考虑当地流行情况*
淋病筛检	高危性行为;考虑当地流行情况*
PPD	移民,结核接触者,嗜酒者;考虑当地流行情况*
乙肝疫苗	接触血制品;静脉吸毒者;高危性行为;到特定国家旅游
甲肝疫苗	高危地区居民或到此旅游,托管人员及其工作人员;某些慢性内科病
MMR,水痘疫苗	麻疹、腮腺炎和水痘的易感者
讨论乳腺癌化学预防	乳腺癌风险增加而血栓栓塞性并发症风险减低的妇女
糖尿病筛检	血压或胆固醇增高者

*感染流行的社区情况可能需常规筛检。
HIV=人类免疫缺陷病毒;RPR=快速血浆反应素;VDRL=性病研究所;PPD=纯化蛋白衍生物(精制结核菌素);MMR=麻疹-腮腺炎-风疹。

抑郁

抑郁其实是很常见的,但基层保健站常未发现(第 426 章)。简单筛检即能提高对重型抑制的识别。提出 2 个问题:“近 2 周来是否感到沮丧、抑郁或绝望?”“近 2 周来是否做事无兴味?”由此得到的启示,可能像更长时间的了解一样敏感。但筛检须与处置(干预)联系起来,改善随访和治疗,从而改善抑郁病人的转归。

高血压

血压要定期测定(第 63 章)。治疗程度须视心血

表 11-4

风险一般的无症状男子无需列为常规应用的项目*

休息或运动心电图或螺旋 CT 检查无症状冠心病
超声检查无症状冠心病
以胸片或螺旋 CT 早期发现肺癌
常规验血检查贫血
常规尿检
检血或超声检查卵巢癌
全身 CT
意识状态的短暂试验
补充维生素

*这些项目不推荐为常规应用,因为没有证据表明它们确能改善临床转归。这些干预中任何一项对临床判断的适选病人可能有益,有些项目是否适合推广应用尚在研究中。
CT=计算机体层摄影。

管风险状态而不只是血压,还要考虑其他情况如年龄、血脂水平以及其他危险因素的存在和轻重(第47章)。

血脂异常

USPSTF主张从中年起,测定总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇(无需空腹取样)。国家胆固醇教育计划指导原则建议20岁起开始测定空腹脂蛋白(第211章)。两种方案都能检出最需要特异干预(如降脂治疗)的高危病人。他汀类药物(statins)治疗可使冠心病事件减少约30%,是否治疗,需视发生冠心病的风险评估而定。

结肠直肠癌

筛检结肠直肠癌,能使此病的发生率和死亡率减少。❶50岁以上男子和妇女的筛检项目包括每年便潜血试验(FOBT)、每5~10年1次可屈式乙状结肠镜检查,FOBT加乙状结肠镜检查,每10年1次结肠镜检查,或每5~10年做1次灌肠(第200章)。具体选择应考虑当地条件和病人意向。敏感性较高的项目(结肠镜检查,FOBT与乙状结肠镜联合检查)假阳性结果也增多,介入性和费用也较高,没有一种单项检查证明是更有效或更具成本效益的。

乳腺癌

大规模试验中,乳腺X线摄影(有时再加临床乳腺检查)可使乳腺癌死亡率减低15%~20%(第204章)。何时开始这样的筛检,医生应与每位妇女共同商定。多数(不是所有)试验都提示:年届四旬的妇媛,即可从中受益,但受益面比年过五旬的妇女小,假阳性率较高。每年(相对于2年)一次乳腺摄影和临床乳腺检查的边际效益如何,现仍未详。它们是能增加癌发现率,但假阳性率也随之增加。虽然很多乳腺癌是病人发现的,但教育妇女自检,并未证明可使结局有何改善。

宫颈癌

虽然每年一次的宫颈刮片(Papanicolaou,Pap)筛检已很盛行,但一般都认为,对既往检查正常的妇女,检查频度实可减为2~3年1次(第205章)。低危妇女65岁以后应允许自愿停止筛检。技术上的进步如水基细胞学检查标本(liquid-based cytology specimens)和自动分析Pap涂片,虽使检查的灵敏度增加,但未证明使临床结局明显改善。人乳头状瘤病毒检查虽已批准为主要筛检之一,但并未证明它比单用Pap的常规筛检更为有效。对边缘性Pap涂片结果的处理可能有助,如意义不明的非典型鳞状细胞的鉴定。

骨质疏松

检查骨矿质密度(中心或外周检查),可以发现哪些是骨折高危妇女,哪些骨质疏松妇女可从已证实能使骨折风险减低的药物受益(第258章)。由于年龄是发生骨质疏松和骨折的最大危险因素,因此对65岁以上妇女和有特定骨折危险因素(如体重低、骨折家族史)的年龄较轻的绝经后妇女,进行筛检和治疗,受益也更明确。

前列腺癌

前列腺特异抗原筛检,虽使限于腺体内的前列腺癌发现增多,但仍无证据表明前列腺癌筛检能使前列腺癌的发病率和死亡率减低(美国和欧洲现有几份筛检试验正进行中)(第207章)。未治前列腺癌的预后,视肿瘤分级而异,积极治疗手段如前列腺切除及放射治疗对筛检发现的前列腺癌意义如何,仍未肯定。筛检会增加因治疗无痛癌而引起的发病率,特别是年逾70的老人。如果早期发现有好处,则最可能受益的当是50~70岁间、健康状况良好的男子。但无论USPSTF还是其他机构,都不主张广泛筛检。美国癌症协会和其他专业团体主张:是否作前列腺特异抗原筛检,应与预期寿命至少10年的男子就此举的潜在利弊认真讨论后,再定取舍。

甲状腺病

在高危群体中常规测试甲状腺,可以发现尚未诊断但已有症状的甲状腺功能不全(第239章),但是发现和治疗亚临床性甲状腺功能不全[促甲状腺素(thyroid stimulating hormone)增高而甲状腺素(thyroxine)水平正常]有何好处,仍未充分肯定。有些学术团体主张在有甲状腺病症状流行但又常被疏漏的群

体(如绝经妇女)中进行筛检,但 USPSTF 未作此建议。

糖尿病

有些学术团体主张从45岁起,常规筛检糖尿病,但 USPSTF 也未作此建议(第242章)。虽然严格控制血糖,可使微血管病的发生减少,但早期发现糖尿病性视网膜病、神经病和肾病的好处可能不大。倒是在高血压和高血脂者中筛检糖尿病,收益更为确切,因为此时对心血管危险因素施加更为积极的治疗,可以在较短时期内,收到明显效益。●

性传播疾病

所有25岁以下性行为活跃和年龄较大的涉危妇女,都应建议衣原体筛检。这是根据高流行率和早期发现对减少盆腔炎的好处而提出的(第345章)。●筛检女子淋病,可能也有类似效益,但(美国)淋菌感染风险更多集中在城市和东南部农村人口。以 DNA 和 RNA 为基础的新检查法,可用尿或宫颈标本测试,现已基本取代培养法。

视力和听力

老人检查视力,关问听觉问题,常能发现尚可矫治但疏于诊断的问题。

行为干预

生活方式方面的因素,如抽烟、饮酒、膳食、缺乏体力运动和其他风险行为等,是构成美国可预防性死亡的主要原因。有充分证据说明短期干预对某些行为能起到明显影响,如抽烟和问题饮酒等,但要改变其他行为,一般都要付出更强烈的干预。由戒烟研究发展出来的5步框架,即询问、劝告、同意、协助、安排,也为其他行为干预提供了实用模式。

吸烟

简短干预即可使吸烟者中的戒烟率得到幅度不大但有重要临床意义的增高。加大咨询和支持力度,包括使用药物,还可收效更大(第14章)。

问题饮酒

很多筛检方法,都能发现饮酒引起的问题和涉危情况。医生的简短干预,即可使涉危饮酒者的饮酒量减低。

膳食

膳食咨询可使人减少饱和脂肪的摄入,增加水果和蔬菜的摄入,但收效如何,主要与咨询力度(经过培训的咨询人员多次接触)和涉危程度较高(如血脂较高者)相关(第12章)。

体力活动

中度体力活动好处很多,包括减低肥胖、糖尿病和冠心病发生风险。但研究表明:初级保健情况下所作咨询,对长期体力活动水平的影响是不尽相同的(第13章)。

预防外伤

机动车损伤是65岁前可能致死的主要原因(第15章)。年龄更老的人,跌倒是意外损伤的主要原因,对此进行针对性干预可以减少这类不幸事件的发生(第23章)。

免疫接种

美国疾病控制中心免疫工作顾问委员会就免疫接种问题,定时提出最新建议(第16章)。

流感免疫

流感的最严重并发症发生在50岁以上老人和其他因慢性病或免疫缺陷而处于高风险状态的人,但每年免疫接种对健康成人也是有效的。此举可以减少

缺勤,因此对健康成人也是符合成本-效益的。

肺炎球菌免疫

65岁以上老人至少应作一次肺炎球菌免疫,所有成人和年龄更轻的,如有脾缺失、慢性心或肺病及其他免疫障碍,也应作此免疫。一般无需再次接种,除非初次免疫接种是在65岁以前进行的。

破伤风-白喉强化

有过一期完全免疫接种的人,很少发生破伤风,复种建议10年一次,主要作用可能是保持对白喉的免疫水平。

化学预防问题

阿司匹林、激素补偿和乳腺癌化学预防药,有利有弊。是否应用,须考虑可能得到的好处(可随被防范疾病的风险而增加)、可能发生的损害和病人的个人态度。

阿司匹林

阿司匹林可使心脏病风险增高的人冠心病减少30%,但发生严重消化道出血和出血性卒中的风险也随之增加。就5年心脏病风险而言,利益超逾风险可达3%~5%,但个人态度也应考虑(第67章~第69章)。阿司匹林每日81 mg,也能使结直肠腺癌风险减低。

乳腺癌的化学预防

他莫昔芬(tamoxifen)可使侵袭性乳腺癌风险增加的妇女,发生率减少近半;雷洛昔芬(raloxifen)可能亦有此效,但二者都可使血栓栓塞性事件(包括卒中)的风险增多,绝经后症状加剧,他莫昔芬还会使子宫内膜癌的风险增加(第204章)。权衡利弊,最宜用于这样一些60岁以下妇女:她们由于家族史或过去乳腺活检已发现异常,致使发生乳腺癌的风险增加。根据年龄和个人危险因素,计算乳腺癌风险,可上网检索(http://cancer.gov/bcrisktool)。

绝经后激素治疗

雌激素疗法能解除绝经后症状,但近来对持续5年以上激素治疗的利弊,重新进行了评估(第256章)。长期用药的好处有改善骨密度、减低骨折风险,也许还能使结肠癌的风险减低。但是一项对健康妇女的每日结合马雌激素(conjugated equine estrogen)加甲羟孕酮(medroxyprogesterone)的大规模试验已被停止,因为观察5年后,发现发生乳腺癌和心脏病的风险增加了。[1]激素治疗还使静脉血栓栓塞和卒中的风险增加。无对抗雌激素对无子宫妇女的利弊权衡是否也是如此,亦将由现行研究阐明。

质量测定和提高

要求医生对建议的预防疗法作出说明的情况正在增多。保健计划收集和报告及很多预防服务资料,包括戒烟、免疫接种和癌瘤筛检等。这些运行资料正向团体和私人医生延伸。改善正规预防疗法,需要有一系列途径。增加预防疗法实施的最有效措施之一,是针对病人和医生的提示。自动化提示系统可以为非定期检查时出现的病人,确定应提供哪些服务。长指令(特别是免疫接种方面)和向医生反馈特定事项也有作用,但是宣教资料无论对病人或医生都不是总能收到效果的。

今后展望

遗传筛检有可能使预防疗法的实施发生明显改变。更好地了解遗传因素对疾病风险的影响,可使医生明确筛检、预防疗法和调整生活方式目标,即针对病人的最大风险下力。与特定疾病有关的突变虽在不断增多,但由于对特定基因型在一般群体中的预报价值仍未尽悉,这类信息对临床决定起何作用亦未肯定,加之筛检可能发生不良影响的顾虑(焦虑或"标定",虚假安慰,歧视等),因此在初级保健中常规应用的价值还很有限。有关癌症风险的很多遗传筛检项目,现在都有商品供应,这对来自高危家族的咨询

者可能是很有用的，但对一般群体有何作用则仍待澄清（第36章）。

其他技术进步，如螺旋CT的推出，将使早期发现疾病和高风险个人的能力提高。但要确定早期发现的临床效益，则常非易事。除非这些新检查项目能提高它们的特异性和敏感性，否则就会产生更多的假阳性结果，并可以此而导致介入性诊断检查。还有可能发现一些从未引起医生注意的疾病，特别是在老人群体中。

A级论证文献

❶Pognone M, Rich M, Tentsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137: 132 - 141.
一般风险成人的结肠直肠癌筛检（美国预防工作专家组结论）。

❷Harris R, Donahue K, Rathore S, et al. Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2003, 138: 215 - 229.
成人2型糖尿病的筛检（美国预防工作专家组评述）。

❸Nelson HD, Helfand M. Screening for chlamydial infection. Am J Prev Med, 2001, 20: 95 - 107.
衣原体感染的筛检。此文可由 http://www.elsevier.com/locate/ajpmonline 获得。

❹Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288: 321 - 333.
雌激素加孕激素对绝经后健康妇女的风险和效益研究。本文是妇女保健积极性随机对照试验的主要结果。

推荐阅读

Burke W, Atkins D, Gwinn M, et al. Genetic test evaluation: Information needs of clinicians, policy, makers, and the public. Am J Epidemiol, 2002, 156: 311 - 318.
遗传检查的评估：医生、政策制定者和公众对遗传信息的需求，各不尽同，作者等建议应对信息沟通规范化。

Canadian Task Force on Preventive Health Care.
加拿大预防保健专家组网址：http://www.ctfphc.org.

National Committee for Quality Assurance.
美国国家质量保证委员会网址：http://www.ncqa.org.
有关预防处理质量检查的资料，皆可由此检索，包括很多保健计划及其在个人中推行情况的年度报告等。

National Guideline Clearinghouse.
美国规范技术情报交换站网址：http://www.guideline.gov.
对1000种以上规范都有正规描述，很多规范都能提供全文。规范的条件、干预及机构都能检索到，特定题目下的不同规范还有比较资料。

Task Force on Community Preventive Services and the Guide to Community Preventive Services. Am J Prev Med 2000; 18(Suppl. 1): 1.
社区预防工作专家组和社区预防工作指南，检索网址：http://www.thecommunityguide.org. 这是美国疾控中心主办的网页，提供有关社区预防服务工作的各种建议、评述和背景资料，包括临床情况下改善预防服务应采取的措施，如免疫接种、癌症筛检、戒烟等。

U.S. Preventive Services Task Force.
美国预防工作专家组网址：http://www.preventiveservices.ahrq.gov. 这是美国保健研究和质量管理署主办的网页，USPSTF的所有建议，由它支持的有关科学证据评述，以及USPSTF历史和方法的相关背景资料等，皆可由此检索。

（王贤才 译；高摄渊 校）

第12章

营养对健康和疾病的影响

Douglas C. Heimburger

新老例证

20世纪的营养科学的特征是经历过两大时期。第一个时期发现、阐明和合成了各种维生素,并对它们的缺乏综合征作了详尽描述。这些营养素的膳食需要量都已作出估计,并由美国营养学会定时作出最新修订,最近是以“膳食参照摄入量”(Dietary Reference Intakes)公布的。除了对个人的推荐摄入量(表12-1),是从足以满足几乎所有健康者的营养需要而提出的外,膳食参照摄入量还对可耐受的摄入上限作出了评估(表12-2),即可能不致对健康构成任何不良风险的最高摄入水平。

现代营养科学的第二个时期,侧重于膳食的营养状态与肆虐西方社会的冠心病(CHD)、癌瘤及其他主要死亡原因的关系。这样的关注,拓宽了营养学家的视角,也为认识营养提出了新的例证。

营养对发病率和死亡率的影响

膳食和慢性病的因果关系,很难从其他危险因素(包括社会和行为变数)的复杂关系网中梳理出来,要确定这些联系,并有相当合理性,必须从事多方面研究。膳食和疾病的第一种联系,常来自流行病学研究,但是这样的研究不能明确因果关系,而且可能受到一些尚未作过考核的变数的影响而混淆不清。流行病学研究还有一个困难,即很难对自由生活的个人膳食,进行精确的测定。动物和体外试验能克服这些缺陷中的某些问题,但实验情况不同于人体情况,也会引起混淆。为考察膳食改变对疾病风险的影响,已有过很多前瞻性随机性人类干预试验。但是即使通过这样的试验,也未必都能得到结论,因为选择研究群体和孤立的个人的膳食因素也会带来问题。

虽然如此,纵观流行病学、动物、体外和干预试验结果,仍可证明:发达国家中主要致死病因的发生机制与人类膳食习惯有关。美国部分主要死亡原因见表12-3,它们连同其他病变与膳食的联系也是非常肯定的。

冠心病

营养对美国最常见死亡病因CHD的影响,已成为美国大量科研的主题。美国全部死亡率中,由冠心病引起的,于上世纪60年代达到巅峰,但是令医学界极为惊异的是,从这以后,它就在一直下降。造成这种改变的,很大一部分是由于生活方式包括膳食习惯的改变。血浆低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平增高,是发生冠心病和末梢动脉硬化的一项主要危险因素,它与膳食中饱和脂肪摄入量高度相关,其次是与胆固醇摄入相关。●美国人主要是从动物性食品如肉、乳制品、鸡蛋等摄入这两类物质的。为此曾试图生产一些致动脉硬化性较小的代用品,取代这些食品,但也不是都能收到效益。如植物油氢化生成人造奶油(margarine)和酥油,促使顺式脂肪酸生成,也会像奶油和猪油中饱和脂肪酸一样,影响血清胆固醇水平,甚至犹有过之。由豆类、水果、蔬菜和亚麻仁增加可溶性纤维的摄入,从豆类食品中摄取蛋白和异黄酮(isoflavones),可使LDL胆固醇轻度减低。但LDL必须先氧化,才能对动脉壁上皮细胞构成损伤,膳食中如有足够水平的维生素C、维生素E和β-胡萝卜素等抗氧化剂,能抑制LDL氧化,但药物剂量的维生素在随机试验中并未使冠心病事件的发生减少。

流行病学证据提示吃鱼能减低冠心病风险,也许是通过ω-3脂酸作用取得的。还有证据显示中度饮

表 12-1

膳食参照摄入量:

时期	钙 (mg/d)	磷 (mg/d)	镁 (mg/d)	维生素 D (μg/d)[a,b]	氟化物 (mg/d)	维生素 B_1 (mg/d)	维生素 B_2 (mg/d)	烟酸 (mg/d)[c]
婴儿								
0~6月	210*	100*	30*	5*	0.01*	0.2*	0.3*	2*
7~12月	270*	275*	75*	5*	0.5*	0.3*	0.4*	4*
儿童								
1~3岁	500*	460	80	5*	0.7*	0.5	0.5	6
4~8岁	800*	500	130	5*	1*	0.6	0.6	8
男子								
9~13岁	1300*	1250	240	5*	2*	0.9	0.9	12
14~18岁	1300*	1250	410	5*	3*	1.2	1.3	16
19~30岁	1000*	700	400	5*	4*	1.2	1.3	16
31~50岁	1000*	700	420	5*	4*	1.2	1.3	16
51~70岁	1200*	700	420	10*	4*	1.2	1.3	16
>70岁	1200*	700	420	15*	4*	1.2	1.3	16
女子								
9~13岁	1300*	1250	240	5*	2*	0.9	0.9	12
14~18岁	1300*	1250	360	5*	3*	1.0	1.0	14
19~30岁	1000*	700	310	5*	3*	1.1	1.1	14
31~50岁	1000*	700	320	5*	3*	1.1	1.1	14
51~70岁	1200*	700	320	10*	3*	1.1	1.1	14
>70岁	1200*	700	320	15*	3*	1.1	1.1	14
孕妇								
≤18岁	1300*	1250	400	5*	3*	1.4	1.4	18
19~30岁	1000*	700	350	5*	3*	1.4	1.4	18
31~50岁	1000*	700	360	5*	3*	1.4	1.4	18
哺乳								
≤18岁	1300*	1250	360	5*	3*	1.4	1.6	17
19~30岁	1000*	700	310	5*	3*	1.4	1.6	17
31~50岁	1000*	700	320	5*	3*	1.4	1.6	17

注:表中位数字为膳食推荐许可量(RDA),适当摄入量(AI)以数字后加*号表示。RDA 和 AI 可以用作个人的摄入目标。RDA 是按几可满足该类所有个体(97%~98%)的需要而确定的。对健康的哺乳婴儿 AI 为平均摄入量。其他阶段和性别组据信可以覆盖该组所有个体的需要,但因资料缺乏或数字不确定性,还不能对此摄入量覆盖个体的百分数提出明确的可信度。

a 如骨化醇(维生素 D_2):1 μg 骨化醇 = 40 IU(维生素 D)。

b 无充分阳光照射时。

c 如烟酸当量(NE)。1 mg 烟酸 = 60 mg 色氨酸;0~6 月为预成烟酸(非 NE)。

d 如膳食叶酸当量(DFE)。1 DFE = 1 μg 食物叶酸 = 0.6 μg 强化食品中或随食品补充的叶酸 = 0.5 μg 空腹时补充的叶酸。

e AI 虽是按胆碱确定的,但人生各阶段是否都需由膳食供应胆碱,还很少作过评估,在某些阶段体内合成的胆碱也许就能满足需要。

酒(特别是葡萄酒),可使冠心病发生风险减低,可能是由于增加高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平,防止 LDL 氧化的缘故。红葡萄酒中的多酚(polyphenols)也很有益。约 20%~25% 美国人循环中同型半胱氨酸(homocysteine)水平无症状性增高,与冠心病风险高度相关。增加叶酸摄入(主要由豆类、蔬菜和强化谷类),减少甲硫氨酸(methionine)(主要来自动物蛋白)摄入可使同型半胱氨酸水平减低。据保守估计,美国人如能对膳食作中度调整,主要是以复合糖类、纤维、单不饱和脂和鱼类代替饱和脂,就能很容易地使血清胆固醇水平再降 10%,冠心病减少 20% 以上。

癌瘤

营养素、非营养素性膳食成分和营养状态,都能以不同方式影响癌瘤风险。营养与癌瘤发生的各个

个人推荐摄入量

维生素 B_6 (mg/d)	叶酸 (μg/d)[d]	维生素 B_{12} (μg/d)	泛酸 (mg/d)	生物素 (μg/d)	胆碱 (mg/d)[e]	维生素 C (mg/d)	维生素 E (mg/d)[f]	硒 (μg/d)
0.1*	65*	0.4*	1.7*	5*	125*	40*	4*	15*
0.3*	80*	0.5*	1.8*	6*	150*	50*	5*	20*
0.5	150	0.9	2*	8*	200*	15	6	20
0.6	200	1.2	3*	12*	250*	25	7	30
1.0	300	1.8	4*	20*	375	45	11	40
1.3	400	2.4	5*	25*	550*	75	15	55
1.3	400	2.4	5*	30*	550*	90	15	55
1.3	400	2.4	5*	30*	550*	90	15	55
1.7	400	2.4[g]	5*	30*	550*	90	15	55
1.7	400	2.4[g]	5*	30*	550*	90	15	55
1.0	300	1.8	4*	20*	375*	45	11	40
1.2	400[h]	2.4	5*	25*	400*	65	15	55
1.3	400[h]	2.4	5*	30*	425*	75	15	55
1.3	400[h]	2.4	5*	30*	425*	75	15	55
1.5	400	2.4[g]	5*	30*	425*	75	15	55
1.5	400	2.4[g]	5*	30*	425*	75	15	55
1.9	600[i]	2.6	6*	30*	450*	80	15	60
1.9	600[i]	2.6	6*	30*	450*	85	15	60
1.9	600[i]	2.6	6*	30*	450*	85	15	60
2.0	500	2.8	7*	35*	550*	115	19	70
2.0	500	2.8	7*	35*	550*	120	19	70
2.0	500	2.8	7*	35*	550*	120	19	70

f 如维生素 E。维生素 E 包括 RRR-维生素 E(维生素 E 在食物中的唯一天然形式)和维生素 E 的 2R-立体异构形式 RRR-,RSR-及 RSS-维生素 E(强化食品和补充剂中形式)。但不包括同样见于强化食品和补充剂中的 2S-立体异构型维生素(SRR-,SSR,SRS-,SSS-维生素 E)。

g 由于年龄较大的人约 10% ~30% 对与食物结合的维生素 B_{12} 吸收不良,故 50 岁以上的人主要应由维生素 B_{12} 强化食品或补充含维生素 B_{12} 药物以达 RDA 的要求。

h 鉴于叶酸摄入与胎儿神经管缺陷的联系,建议所有可能妊娠的妇女除通过各种膳食摄入食物中叶酸外,再由补剂或强化食品摄入 400 μg。

i 估计妇女会由补剂或强化食品继续摄入 400 μg,直至妊娠确定,进入产前护理,通常是在围孕期末,也就是发生神经管缺陷的关键时期。

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

步骤都有相互作用(致癌物活化和肿瘤起步,促长,发展)。人类通过膳食和其他方式,每天都在接触无数潜在致癌物(carcinogens)和抗致癌物(anticarcinogens)。热量摄入过多,有利于自由基(free radicals)的产生,而使人体对致癌物的解毒能力减低。反之,抗氧化营养物则能清除自由基和其他(前)致癌物,抑制其活化及引发突变的能力。叶酸能提高细胞对其 DNA 的保存、修复和甲基化能力,从而防止或扭转突变动向。肥胖、膳食中脂肪摄入过多和饮酒过多似能促进肿瘤的生长。

大量证据显示:一号癌杀手肺癌,受膳食的强烈影响。虽然最重要的致病因素是抽烟,但水果和蔬菜对肺癌发生风险为反相关性,烟民和非烟民都是如此。可能水果和蔬菜中的很多营养素,都与这种保护作用部分有关。但补充 β-胡萝卜素的随机试验结果令人失望,因此补充抗氧化剂减低发病风险的设想是不可信的。吸烟者血浆抗氧化营养素(β-胡萝卜素和维生素 C、维生素 E)及叶酸水平,低于非吸烟者,而被动

吸烟者则在二者之间。也许是香烟中氧化剂和吸烟者膳食习惯较差造成的,这种差异也从另一方面说明了:营养因素与环境接触相互作用在癌症发生率差异上的影响,比二者任何一项单独作用更为强烈。

妇女中第二位最大癌症死因的乳腺癌,与膳食中脂肪摄入和肥胖(特别是脂肪主要聚集在腹部时)为正相关性。由于早先生态与队列研究间的不尽一致,因此究竟是膳食脂肪本身、热量总摄入量还是其他因素与此相关,仍待澄清。流行病学研究提示:饮酒可能也是此病的一项危险因素,特别是叶酸摄入量少的妇女。前列腺癌是男子最常见癌,也是癌症死亡的第二主因,与动物脂肪和红肉摄入量相关。结肠直肠癌是男子和妇女死于癌症的第三主因。它与膳食中脂肪摄入和肥胖为正相关,与钙和叶酸摄入为反相关,膳食中纤维对此的影响则尚有可疑。体力活动多,可使结肠癌风险减低 30% ~50%,乳腺癌风险亦可减低。

所有以上影响的互动,足以说明西方国家中的癌症死亡约 35% 为膳食所致。虽然潜含保护作用的营养素如类胡萝卜素、维生素 C 和维生素 E、叶酸、纤维素等各自单独影响现仍未详,因为它们都存在于蔬菜和水果里,但是随意进食水果、蔬菜可使癌症发生风险减少则是可以深信无疑的。

高血压

高血压是卒中、冠心病、心衰、末梢血管病和肾病的主要危险因素,常与肥胖特别是腹部肥胖有关。肥胖的高血压病人减肥常能使血压改善。限钠也常能使血压减低。富含水果、蔬菜和低脂乳制品的膳食,同时减少饱和及总脂含量,也能使血压减低,如再减少钠摄入量,更能受益。[❶]饮酒能使血压增高,故高血压病人应少饮酒。

糖尿病

2 型糖尿病与肥胖高度相关。特别是与腹部肥胖的关系尤为突出,外周肥胖的影响较小。吃糖不会引起糖尿病,除非达到可能使体重增加的程度。过去主张限制糖尿病者糖类总摄入量的作法,现已废弃;糖尿病者的热量摄入中,55% ~60% 仍应来自糖类,最好是含纤维的非精制糖类。由于膳食中脂肪含量高,会增加肥胖和冠心病,而糖尿病者发生这两种情况的风险又甚高,因此膳食中脂肪摄入量应低。乙醇可使糖尿病者发生低血糖、高血糖及甘油三酯水平增高,故饮酒应极少。无论糖尿病和非糖尿病者,饮酒过多都与很多死亡有关,特别是意外伤害和肝病,还与一些自杀事件有关。

骨质疏松

骨质疏松(osteoporosis)受几种膳食因素的影响。青春期钙摄入不足,可使成年早期骨质处于亚最适状态,以后可使骨质脱失更快,从而使骨质疏松的发生风险增加。其他影响骨质量的因素,关注较少。美国人摄入的钠和蛋白量也超逾需要,亦可促使骨质丧失增多。维生素 D 和镁能协助保持最佳骨质量。

其他问题

肥胖是美国最流行的营养障碍,它的病因和对健康的影响,另于本书第 233 章评述。肥胖合并腰围增大、血清葡萄糖、甘油三酯水平增高、高血压、HDL 胆固醇水平减低等情况,常称为**代谢综合征**(metabolic syndrome)或**X 综合征**,在美国正在不断增多。

膳食中纤维摄入量低,可致便秘,估计还是发生肠憩室病的原因(尚未完全肯定)。母亲叶酸摄入不足是胎儿发生先天性神经管缺陷如脊柱裂(spina bifida)和脊髓脊膜突出(myelomeningocele)等的主要危险因素,则已确认无疑。因此,自 1998 年以来,美国谷类制品都以叶酸强化。

调整膳食的依据

膳食习惯能影响美国很多可能造成丧失工作能力或致死性病变的有力证据已浮出水面,那种认为改变美国人"日常"膳食的作法实无必要或徒劳无益的观念,是没有根据的。剩下的问题只是这样的改变能否做到,以及怎样实现这样的改变。各卫生机构和美国政府是以公众教育特别是出版膳食目标为主要手段。美国农业部(USDA)和卫生与人类服务部(DHHS)已为公众推出**食品指导锥形图**(food guide pyramid)(图 12-1A)和**美国人膳食指南**(表 12-4)。

即使这些建议,也没有反映在现有证据基础上提出的理想膳食,而是反映对美国公众可以作出现实期望的一种共识。从 1960 年对慢性病发生率低、成人预期寿命长的地中海地区考察情况看来,还能提出可能更"理想"的锥形图(图12-1B),即把单不饱和脂肪酸

表 12-2

膳食参照摄入量:可耐受摄入上限(UL[a])

时期	钙 (g/d)	磷 (g/d)	镁 (mg/d)[b]	维生素 D (μg/d)	氟化物 (mg/d)	烟酸 (mg/d)[c]	维生素 B_6 (mg/d)	叶酸 (μg/d)[c]	胆碱 (g/d)	维生素 C (mg/d)	维生素 E (mg/d)[d]	硒 (μg/d)
婴儿												
0~6月	ND[e]	ND	ND	25	0.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	45
7~12月	ND	ND	ND	25	0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	60
儿童												
1~3岁	2.5	3	65	50	1.3	10	30	300	1.0	400	200	90
4~8岁	2.5	3	110	50	2.2	15	40	400	1.0	650	300	150
男、女												
9~12岁	2.5	4	350	50	10	20	60	600	2.0	1200	600	280
13~18岁	2.5	4	350	50	10	30	80	800	3.0	1800	800	400
19~70岁	2.5	4	350	50	10	35	100	1000	3.5	2000	1000	400
>70岁	2.5	3	350	50	10	35	100	1000	3.5	2000	1000	400
孕妇												
≤18岁	2.5	3.5	350	50	10	30	80	800	3.0	1800	800	400
19~50岁	2.5	3.5	350	50	10	35	100	1000	3.5	2000	1000	400
哺乳												
≤18岁	2.5	4	350	50	10	30	80	800	3.0	1800	800	400
19~50岁	2.5	4	350	50	10	35	100	1000	3.5	2000	1000	400

a UL=不致构成不良效应的每日营养素摄入最高水平。除特别注明的外,UL都指从食物的总摄入量。由于缺乏可靠资料,对维生素 B_1、维生素 B_2、维生素 B_{12}、泛酸、生物素及类胡萝卜素等尚不能提出UL。在无UL的情况下,摄入超过推荐量时可能要多加注意。
b 镁的UL只指通过药物的摄入量,不包括从食物和水中的摄入量。
c 烟酸、叶酸和维生素E的UL是指从补充剂中、强化食物或二者联合摄入的合成品量。
d 如维生素E:用于任何形式补充的维生素E。
e ND=未定,由于缺乏该年龄组不良反应的资料,同时担心过量时无法处置。
由 The Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

表 12-3 **膳食对美国人主要发病和死亡原因的影响**

	可能有利影响	可能有害影响
病死原因		
冠心病	复合糖类,特别是脂肪酸(如鱼类单或多不饱和及ω-3脂肪酸),可溶性纤维,抗氧化剂(维生素E、C,β-胡萝卜素,硒),叶酸,中度饮酒,大豆蛋白,异黄酮	饱和脂类,胆固醇,热量、钠和动物蛋白过多,腹部脂肪分布
癌瘤	水果和蔬菜(获取β-胡萝卜素,维生素A、C、D、E,叶酸,钙,硒,植物化学品),纤维	热量、脂肪、乙醇、红肉、盐及亚硝酸盐保存的肉,可能还有烘烤类肉品,腹部脂肪分布
卒中	钾,钙,ω-3脂肪酸	钠,乙醇(如高血压)
意外伤害		乙醇
糖尿病	纤维	热量、脂肪、乙醇摄入过多,腹部脂肪分布
自杀		乙醇
慢性肝病		乙醇
动脉硬化(外周)	特定脂肪酸(如单不饱和及ω-3脂肪酸),可溶性纤维,抗氧化维生素	饱和脂,胆固醇
发病原因		
肥胖		热量和脂肪过多
高血压	钾,钙,ω-3脂肪酸,水果,蔬菜	钠,乙醇,热量过多,饱和及总脂,腹部脂肪分布
骨质疏松	钙,维生素D,镁	钠,蛋白
憩室病,便秘	纤维	
神经管缺陷	叶酸	

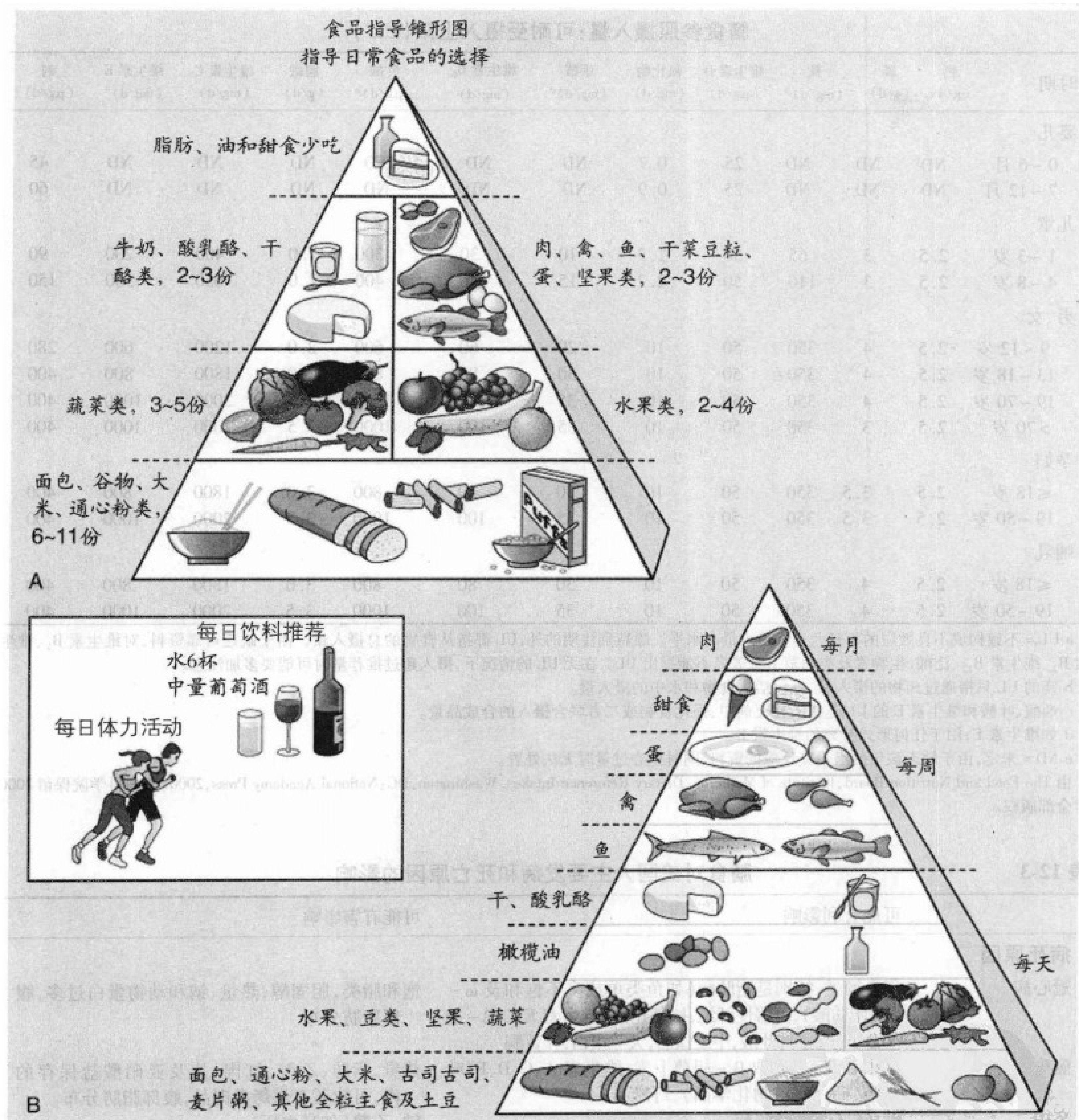


图 12-1 A. 美国农业部(卫生部)"食品指导锥形图"。B. "健康食品锥形图"，推荐地中海式膳食。(A. 由 USDA/DDHS: www.nal.usda.gov/fnic. B. 由 Oldways Preservation & Exchange Trus. 惠允引用。)
(B 中"古司古司"(couscous)源出北非，小麦研碎蒸熟制成，可作主食。——译者)

如橄榄油和坚果等像豆类一样，放在膳食中更突出的地位。鱼和禽类比红肉为优。中量葡萄酒(一般随餐饮用)可作为选项推出，除非此举对饮用者或他人带有风险。

从 1994 年开始，美国食品和药物管理局(FDA)和美国农业部(USDA)推出了一项重大群众教育运动，要求对食品标签上的营养成分和保健说明作出很大改变。过去可由食品生产厂商酌情决定的事，如每份食品的分量特别是营养成分的记载，现在都有规定，故须照章办事。标签上必须说明总热量、脂肪提

表 12-4

美国人膳食指南(2000年)

增进健康
增加健康体重
每天参加体力活动
打好健康基础
按食品锥形图选择食品
选择每天食用的谷物,最好是全粒主食
选择每天食用的水果和蔬菜
保持食品卫生安全
精心选择
选择饱和脂肪及胆固醇含量低、总脂量中等的膳食
选择的饮料和食品以糖量摄入中等为度
如用酒精性饮料,应为中度

由 USDA/DHHS,2000. 检索:www.nal.usda.gov/fnic.

供的热量、总脂量以及饱和脂、胆固醇、钠、总碳水化合物、膳食纤维、糖、蛋白、维生素A和C、铁、钙等量。标签还须说明:如何使这些营养素中的某一食品成分,符合按每日2000卡食谱提出的推荐摄入量。有关**低**(low)、**高**(high)、**轻**(light)、**减**(reduced)、**无**(free)、

表 12-5

食品标签上所用术语含义

低脂	每份≤3 g
低饱和脂	每份≤1 g,热量≤15%
低热量	每份≤40卡
低钠	每份≤140 mg
高	每份含每日所需量的≤20%
轻	普通制品脂量一半或热量的1/3
减量	普通制品含量的≤75%
无	无或微量(如每份脂肪<0.5 g或糖<0.5 g)
保健	总脂和饱和脂、钠、胆固醇低;每日所需维生素A和C、铁、蛋白或纤维的≥10%

由美国卫生部(DHHS)食品和药品管理局(FDA),美国农业部(USDA),检索:www.cfsan.fda.gov/label.html.

表 12-6

食品标签上准许用的保健说明

钙	能减低骨质疏松风险
脂肪	能增加癌症风险
含纤维的谷物制品,水果,蔬菜	能减低冠心病和癌症风险
水果和蔬菜	能减低癌症风险
植物固醇,植物酯	能减低心脏病风险
饱和脂和胆固醇	能增加冠心病风险
钠	能增加高血压风险
大豆蛋白	能减低心脏病风险
糖	促进龋变

由美国卫生部(DHHS)食品和药品管理局(FDA),美国农业部(USDA),检索:www.cfsan.fda.gov/label.html.

保健(healthy)的含义,亦已规范(表12-5)。食品标签上只允许出现特定的保健说明(表12-6)。今后对膳食与疾病的关系积累到更多资料和证据时,还会对现行说明再作修正。

有关营养和营养障碍,在本书卷XVII中另有更详讨论。医生能对病人健康起到重要影响,即鼓励他们优化自己的饮食习惯,提供有关宣传资料,在营养师协助下,帮助他们进行必要的调整。

今后展望

21世纪最初10年里,将能看到几项大规模随机膳食干预试验的发表,包括减低膳食脂肪、补钙和激素补偿疗法对妇女乳腺和结肠癌、心脏病、骨质疏松的影响(《妇女保健基础》研究)。但是由于不能针对每一可能问题都进行生活方式的干预试验,因此还只能依靠前瞻性队列研究,探索膳食习惯与健康的关系。

A级论证文献

❶Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension(DASH) diet. N Engl J Med, 2001, 344:3-10.
减低膳食中钠含量对血压的影响和高血压的膳食治疗。

推荐阅读

Bowman BA, Russell RM. Present Knowledge in Nutrition. 8th ed. Washington, DC: ILSI Press, 2001.
论述人类营养的名著。
Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001, 285:2486-2497.

美国胆固醇教育项目专家组有关成人血胆固醇增高的检查、评估和治疗的第3份报告。本文所提建议是已获专家组认可的。
Ford ES, Gilles WH. Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA, 2002, 287:356 - 359.
作者等证明美国成人中代谢综合征的流行正在增多，可能与肥胖有关。
Key TJ, Allen NE, Spencer EA, et al. The effect of diet on risk of camcer. Lancet, 2002, 360:861 - 868.
膳食对癌症风险的影响。
USDA. Dietary Guidelines for Americans. Washington, DC: USDA, 2000.
美国农业部提出的《美国人膳食指南》，为促进健康、防止疾病而推荐的膳食习惯的简要说明。检索：www.nal.usda.gov/fnic.

（王贤才 译；高摄渊 校）

第 13 章
体力活动

Michael Pratt

规律的体力活动是健康生活方式的重要内容。过去20年来的大量流行病学和临床证据无不说明规律的体力活动具有多方面的健康效益。虽然支持这些联系的证据力度在不同情况下,差异甚大,但缺乏体力活动显然是导致过早死亡和发生慢性病的重要原因。因此,为了减少由于缺乏体力活动所致疾病,医生应把了解病人的活动水平列为常规,并就此提供适当咨询。

定义

中度体力活动(每小时疾走3~4英里)(1英里=1.609千米)和激烈活动(慢跑、网球单打、搬动重家具)都于健康有益(表13-1)。训练则是有计划或有构想的体力活动,用以改善或保持健康体质所需某项或一项以上情况。体力活动和训练都是行为,健康体质(physical fitness)则指从事体力活动的能力。通常认为它包含以下5方面内容:有氧运动能力或耐力,肌肉力度,肌肉耐力,柔韧性,身体组成。

流行病学

国家和州的调查资料都表明:约30%美国成人在休闲时是完全不活动的,还有30%~40%成人只是轻微活动。自陈体力活动达到要求水平的不到40%(即每周至少剧烈活动3次以上,每次不少于20分钟,或每周中度活动5次以上,每次不少于30分钟)。休闲时参加体力活动,从20世纪60年代到80年代似在增多,到近10年来已达高坪。随着年龄的增长,参与体力活动的渐少,男子参与率常略高于妇女,白人略高于其他种族。教育和收入水平较高的,参加体力活动较多,休闲时间参加体力活动的种族差异,主要以此。

体力活动的健康效益

运动的生理和代谢效应,是体力活动多种健康效益产生的基础。体力活动增加能量消耗,对多个脏器和酶系提出要求并使之进入应激状态。这些要求促成循环、呼吸、神经、内分泌和骨骼等系统的急性和长期适应。体力活动的最直接好处是心血管和肌肉骨骼系统的适应,和促使这些脏器系统功能水平的提高。任何年龄组的人通过培训都能使有氧运动量和肌肉力度与持久性增加,也已得到充分肯定。保持功能和肌力,对防止老人病废和保持生活自理能力可能是特别重要的。对很多疾病和危险因素具有特定效益的体力活动也需提及。规律性体力活动减低冠心病和结肠癌发生率,改善精神健康、葡萄糖代谢和骨密度,皆有令人信服的资料,但要评估体力活动可能产生的其他健康效益,尚需从事大量研究。

冠心病 经典性流行病学研究证明:伦敦双层巴士售票员发生心脏病的可能性,比活动较少的司机小;而在码头装卸工人中,劳动量最大的,发生冠心病的风险最低。对大学毕业生的纵向研究证明:保持规律性活动的男子,比静止少动者的冠心病发生率低,

表 13-1

体力活动强度的界定

活动类型	METS*	心率†	有氧运动量‡
中度	3~6	50%~70%	40%~60%
剧烈	>6	>70%	>60%

*活动时代谢率与休息时代谢率之比。1MET是指静坐时消耗的能量。

†最大心率的百分数。

‡最大有氧运动量的百分数。

表 13-2

体力活动预防冠心病的机制

可使业已增高的收缩期血压减低
可使业已增高的舒张期血压减低
提升 HDL 胆固醇
减低甘油三酯
减少体重增加，有利于体重保持和脂肪分布
促进葡萄糖摄取，增加胰岛素敏感性
血小板黏附性减低
促使纤维蛋白溶解
可能减少血栓形成
减少交感性冲动，增加副交感性冲动，从而减低心肌需氧量
可能减少室性心律失常
可能增加心肌供氧

HDL = 高密度脂蛋白。

冠心病和所有病因性死亡率也低。一向静息少动的男子，中年后开始投入规律性体力活动，死于冠心病和各种病因的风险就比继续保持静息少动的人减低。无论男女，增加体质健康都能使冠心病和各种病因性死亡率减低。总的说来，静息少动男子发生冠心病的风险，约比有活动习惯者高出 1 倍。体力活动对冠心病的一级预防作用，迄今尚未作过随机性临床研究。但是规律性体力活动与冠心病减少的联系，符合流行病学因果关系的最严格要求，即相关性是强烈的，一贯的，能分出等级，有时间呼应，生物学上似乎也是合理的(表 13-2)。规律性体力活动对冠心病二级预防作用的证据力度，至少与一级预防相当。冠心病患者初次住院后 1～3 年，从事规律性体力活动，并以此为其心脏康复计划的内容之一的，各种病因性和冠心病性死亡率都比未投入活动者低。以运动为基础的心脏康复计划，还发现能提高病人功能，减少冠心病症状，从而可能改善生活质量。因此多数冠心病人都应把适当体力活动列入处理和康复计划(第 67 章～第 69 章)。

控制体重 尽管体力活动的人，热量摄入都比静息少动的人为多，但是从事规律性活动的人体重常比静息少动者低，体内脂肪所占百分率也较低。规律性体力活动除活动本身对能量的直接消耗外，还因活动后休息状态的代谢率增高而间接增加能量消耗。膳食结合规律性活动，似为保持标准体重的最有效方法。规律性体力活动似还能改变人体的脂肪分布，这与它对体重和全身肥胖的影响是不相关联的。

糖尿病 体力活动直接增加肌肉对葡萄糖的摄取，还能提高对胰岛素的敏感性。通常对非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)是以体力活动为处置对策的。体力活动以其对胰岛素和葡萄糖代谢的作用以及对体重的保持，可能还有预防 NIDDM 的效应(第 242 章)。设计良好的纵向研究证明：从事规律性活动的男大学生、医生和女护士，NIDDM 发生率比他们静息少动的同伴要低。中度体力活动、膳食和控制体重三管齐下，可使葡萄糖耐受障碍的高危病人，2 型糖尿病发生率减低 50% 以上，已由临床研究得到肯定证明。[1]

骨质疏松 体力活动在保持骨矿质密度、预防骨质疏松和减少骨折上，可能起重要作用(第 257 章)。卧床可使骨密度减低，支重活动则能增加之。规律性体力活动已证明能使年轻妇女的骨质量增加，减少绝经后妇女骨质量减低，还可使骨质疏松病人的骨密度增高。每日步行约 1 英里的绝经后妇女，比静息少动的妇女骨矿质密度较高，骨质脱失速率则较慢。规律性体力活动还能增加肌肉质量和肌力，从而可能减少

表 13-3

运动建议

体力活动类型
持续或间歇性
有氧运动为主
伸展和柔韧性
训练力度的抵抗运动
强度
中度(相当于运动能力的 40%～60%，“轻快步行”)
或
激烈(＞运动能力的 60%)
持续时间
20～60 分/日
150～300 卡/日
频度
每日从事间歇性中度活动
每周 2 次以上连续激烈活动
次数
有计划的运动：
热身 3～5 分钟
调适 15～40 分钟
冷却 2～5 分钟
按生活方式的运动：把活动融入日常的常规活动。这样的“活动波”至少须达 10 分钟，强度相当于轻快步行
进展
逐渐增加时间、强度和次数
每次就诊时对运动进展情况作出检查评估
警戒征兆
筋骨剧痛
跛行
胸痛、压迫感或不适
非同寻常的气促
头晕、恶心、呕吐

摔倒的风险,一旦摔倒,对骨折亦有防护作用。

癌瘤 纵向研究表明:规律性体力活动和体质健康的人,死于癌症的较少。虽然针对特定癌症的资料一般都还有限,但通过对上班和休闲时间活动情况的研究仍可看出:体力活动对结肠癌是有防护作用的。还有几项研究提示规律性活动的妇女,乳腺癌风险减低,但另有几乎同样数量的研究则指出未能证实此中联系。保护作用可能是由肠道通过时间的缩短(结肠癌)和内分泌功能改变取得的。

心理卫生 规律性体力活动与健康体质对心理卫生和健康感受皆有正面影响。规律性活动的人感到焦虑和抑郁的少,应激情况也比静息少动者少。因此运动项目对轻至中度抑郁症可能是有效的辅助疗法。

健康风险

体力活动既有好处,也有风险。下肢肌肉骨骼使用过度所致损伤,就是体力活动最常见的负面结果。以下3项因素,与肌肉骨骼损伤的风险关系密切:即既往损伤,活动时间延长,运动强度。剧烈活动的致伤风险,远高于中度活动。医生可以通过提醒病人注意此中关系,提倡中度体力活动和逐渐增加活动时间,减少病人受伤的风险。

剧烈体力活动时发生重大心脏事件虽说罕见,但仍有发生。运动时发生心搏停止(cardiac arrest)的风险暂时提高,规律性活动和非规律性活动者皆如此,但后者风险更大,而规律性活动的男子,发生心搏停止的总风险则是减低的。与慢跑有关的猝死发生率,估计为每360,000小时慢跑中约有1例。死亡大多由于内在的冠心病。体力活动也能使一些内科病情如哮喘加剧,而不规则运动可使糖尿病者的胰岛素剂量更难把握。虽然如此,只要采取适当防范措施,大多数有内在疾病和病废情况的人还是可以安全运动的。

内科检查

正确内科检查评估,要根据病人年龄、健康状况和活动类型来作出。健康无病、由中等强度体力活动如规律性步行开始的人,无需进行检查评估。40岁以上男子和50岁以上妇女如拟从事剧烈活动,应作检查评估。任何年龄的人,如有心血管病症状,或有心血管病的多项涉险因素,都应作检查评估。对已知心血管病者的检查,应包括在医生监督下的症状限制性运动试验,并对血压和心电图进行监护,但无已知心血管病亦无症状的成人,以上测试一般即无必要。

检测和咨询

卫生工作者应对病人投入和保持活跃生活方式一事,常规提供咨询。复习循证医学文献,证明由初级保健角度提供的咨询,充其量只能在短期内增加体力活动起到轻微作用。❷如果按照病人特征提出针对性意见,收效最佳。如何评估长期功效,找出最佳实施方案,还要作更多研究。医生提出运动要求时,要考虑患者年龄、健康状况、当前活动水平和是否乐于改变一下自己的行为。对停止抽烟和开始体力活动所作的研究证明:病人是由初步思考到打算改变到作出改变和最终保持这种新行为的过程走过来的,如果医生针对病人当前活动水平和行为阶段提供咨询,则在改变病人体力活动上能取得较大成功。针对特定体力活动项目提供的简单咨询,再由基层保健人员进行强化,随访执行情况或提供宣教资料,能使体力活动增加。

应该提出多少和什么类型的体力活动?传统运动要求是从事20分钟以上的持续有氧活动,每周3~5次,强度中至重度(最高心率的60%或有氧运动量的50%)。这样的活动量能增强体质,改善健康状况。对体力活动健身作用的流行病学和临床资料的再评估发现:体力活动的很多健身效益,是与活动总量相关,即使活动是间断性和中等强度的。中度活动如轻快的步行、园艺活动、爬楼梯等,只要持之以恒,每日如此,也能收到重大效益。美国疾病控制中心(CDCP)、国家卫生研究院(NIH)、军医局局长(Surgeon General)和美国运动医学院现在都主张美国成人每周大多数日子(最好是每天)从事30分钟以上的中等强度体力活动。

从事体力活动可以参加传统的激烈运动项目,也可按医生建议,每日投入中等强度的体力活动(表13-3)。二者都能收到明显的健康效益。按照病人目的、兴趣、技能、可用时间和活动障碍等具体情况提出的体力活动建议,更易收到良好效果。

大多数人都会惊异地发现:他们应该是能更多从

事活动的。如果医生能反复强调体力活动对健康的重要性，帮助病人建立活动所需的自信和技巧，提出的体力活动计划又能融入病人的生活方式，就可以促使病人投入规律性活动。基层保健人员能在促进体力活动上发挥重要作用，但要提高美国和其他发达国家的整个体力活动水平，还要有社区的广泛介入。以社区为基础的有效干预包括学校教育，社会支持，提倡步行上楼，安排社区活动，改善体力活动场地等。❸

A 级论证文献

❶Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impared glucose tolerence. N Engl J Med, 2001, 344: 1343 – 1350.
在葡萄糖耐受不良者中，以改变生活方式的方法预防 2 型糖尿病的发生。

❷Eden KB, Orleans CT. Mulrow CD, et al. Dose counseling by clinicians improve physical activity? A summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137: 208 ~ 215.
通过临床医生咨询能不能改善体力活动情况？本文是美国预防工作局专家组提出的总结报告。

❸ Centers for Disease Control and Prevention. Increasing physical activity: A report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2001, 50 (RR – 18): 1 – 14.
本文是美国疾病控制和预防中心社区预防工作专家组就增加体力活动提出的有关建议。

推荐阅读

Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation, 2001, 104: 1694 – 1740.
美国心脏协会为健康成人和心脏病人参加运动测试和训练提出的最新准则及其论据。

Kesaniemi YA, Danforth E, Jensen MD, et al. Dose-response issues concerning physical activity and health: An evidence-based symposium (consensus statement). Med Sci Sports Exerc, 2001, 33: s351 – s398.
复习体力活动的健康效益以及体力活动与重要健康转归间的数量－功效关系；体力活动与冠心病、癌症、糖尿病、肥胖和其他健康转归等关系，也有深入讨论。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，夏稚闳 校）

第14章
吸烟与健康

Neal L. Benowitz

流行病学

美国现在烟民约4600万,包括26%是男子,妇女22%。教育程度较低和从事无需特殊技能职业的人(unskilled occupations)更易成为烟民。美国每年43万例可预防性死亡是吸烟造成的。终生吸烟者约有1/3概率由于某种吸烟并发症而过早死亡。在发达国家,吸烟是可预防性死亡的主要原因。

其他吸烟方式还有烟斗和雪茄(男子以此方式吸烟者8.7%,妇女0.3%),以及无烟烟草(smokeless tabacco)(男子5.5%,妇女1%)。后者在美国主要是口用鼻烟(oral snuff)和嚼用烟草(chewing tobacco);英国则以鼻烟为多。瑞典男子广泛嗜吸口用鼻烟。

烟草的有害成分

烟草的烟雾是一种飞沫气溶胶(颗粒性),内含水分、烟碱和其他生物碱以及焦油(tar)。烟雾中含有几千种不同的化学物质,其中很多都能对人类致病。以颗粒出现的毒性化学物质主要是烟碱、苯并吡(benzopyrene)和其他多环烃、N′-亚硝基去甲烟碱(N′-nitrosonornicotine)、β-萘胺①、钋-210(polonium-210)、镍、镉、砷、铅等。气相物为一氧化碳、乙醛、丙酮、甲醇、氮氧化物、氰化氢、丙烯醛(acrolein)、氨、苯、甲醛、亚硝胺、氯乙烯(vinyl chloride)等。烟草的烟雾可能是通过毒素的系统吸收和气体氧化剂对肺的局部损伤而致病的。

烟瘾

吸烟主要是对烟碱的追求。药瘾或药癖(drug addiction)是指对精神作用物质的强迫性应用,并由此产生危害个人或社会的后果。了解成瘾的本质,有助于采取有效的戒烟治疗。烟雾中的烟碱很快即吸收到肺循环中,再由此迅速入脑,作用于烟碱胆碱能受体(nicotine cholinergic receptors),产生欣快感,吸上一口烟,10~15秒钟内,就能产生这样的感觉。无烟烟草吸收较慢,故其药物学作用也较小。长期吸烟,脑中烟碱胆碱能受体增多,就会发生躯体依赖性(physical dependence)。如无烟可吸,即使只是停烟数小时,也常会出现戒断症状,表现如焦虑、激惹、注意力难以集中、饥饿、渴望吸烟、睡眠不宁等,有些人还会感到精神抑郁。

烟瘾是多因素形成的,包括对烟碱的直接药学作用的追求,解除戒断症状,与学习的联系等。吸烟者陈述的吸烟理由不一,如欣快,提神,提高警觉性,改善工作效率,解除焦虑或抑郁,减轻饥饿感,控制体重等。外界提示因素如进餐、喝咖啡、接电话、酒精饮料、遇见吸烟朋友等,都会激起吸烟的愿望。吸烟与抑郁联系强烈。吸烟者中有过重大抑郁史的人,比非吸烟者多。有过抑郁史的吸烟者,也更易对烟碱产生更高的依赖性,因而戒断的可能性较低,确能戒断了,抑郁也更易成为戒断的突出症状。

吸烟大多是从儿童和少年时期开始的。造成年轻烟民的危险因素如同伴和父母影响、行为问题(如学习不好)以及人格特征如逆反心理、冒险、抑郁、焦虑、遗传影响等。有些青少年想显得年龄更大、更老练些,如学习更成熟角色(模特儿)等,也会成为吸烟的强烈动机。外界影响如广告,据认为也是诱导因素。过去30年来,成人中的吸烟率虽在下降,但近15年来未成年人开始吸烟率一直保持未变。防止青少年吸烟成瘾的方法包括通过学习和媒体的教育,减

①原文为β-naphylamine,似误。

——译者

表 14-1

烟草对健康的危害(吸烟可使其风险增加)

癌瘤	**生殖功能紊乱**
见表 14-2	生育力减低
心血管病	早产
猝死	新生儿出生体重低
急性心肌梗死	自发性流产
非稳定型心绞痛	胎盘早剥离
卒中	胎膜早破
末梢动脉闭塞病	围生期死亡率增高
主动脉瘤	**口腔病**(无烟烟草)
肺病	口腔癌
肺癌	黏膜白斑病
慢性支气管炎	牙龈炎
肺气肿	牙龈退缩
哮喘	牙染色
肺炎易感性提高	**其他**
呼吸道病毒感染的发病率增高	绝经提早
	骨质疏松
胃肠病	白内障
消化性溃疡	皮肤早皱
食管反流	甲状旁腺功能减低加剧
	药物代谢或效能改变

少青少年与烟草接触的机会(如征税、严禁青少年购烟)、改变社会与环境规范、破除吸烟“魅力”(吸烟只限室内,教育父母不要在子女面前抽烟)等。

烟草相关疾病

吸烟是死于癌瘤、心血管病和肺部疾病的主要原因(表14-1),又是发生溃疡病、骨质疏松、生殖道疾病和火灾有关损伤的主要危险因素。

癌瘤

吸烟是癌瘤最重要的单项可预防原因(表14-2)。约 30% 癌症死亡,实缘于此。烟草的烟雾中,很多化学物质可像肿瘤起始子(tumor initiators)、辅致癌剂(co-carcinogens)、肿瘤启动子(tumor promoters)或完全致癌剂(carcinogen)一样,促使癌症发生。吸烟诱导的特定类型的 *p53* 突变,与肺和头、颈鳞状细胞癌的发生有关。肺癌是美国癌症死亡的主要原因(第 198 章),与吸烟的联系是非常突出的。肺和其他癌症的发生风险,与每日吸烟多少和吸烟历史长短为正相关。工作场地接触石棉及 α 辐射(第 19 章)(后者如铀矿工人)对吸烟者发生肺癌风险有协同性增高作用。饮酒(第 16 章)在诱发口腔、喉和食管癌上,与吸烟有协同作用(第 136 章,第 197 章,第 467 章)。此中机制可能涉及酒精对烟中致癌剂的溶解及其对肝和胃肠道酶的诱导,这些酶能促使烟草致癌剂的代谢和活化。与烟草相关的膀胱与肾癌风险,可因职业性接触芳香胺(如染料业中)而增加(第 203 章)。吸烟妇女中子宫颈癌较为常见,可能是由于接触子宫颈分泌液中致癌剂(第 205 章)。成人中白血病(包括淋巴细胞和粒细胞性)(第 192 章,第 193 章)的 20% ~30% 以及结肠直肠癌的 20%(第 200 章)似与吸烟有关。

心血管病

美国因心血管病所致死亡中,吸烟约占 20%(第 47 章)。因吸烟而致发病风险增高的有冠心病(第 67 章 ~ 第 69 章)、猝死(第 60 章)、脑血管病(第 439 章,第 440 章)和末梢血管病(第 78 章)如主动脉瘤(第 75 章)等。吸烟可使动脉硬化加速(第 66 章),促使急性缺血性事件的发生。吸烟对此的作用机制仍未尽悉,据信包括:(1)血流动力学应激作用(烟碱增加心率,并使血压暂时增高;第 63 章);(2)内皮损伤和功能失常(释出氮氧化物而使血管舒张障碍);

表 14-2

吸烟与癌症死亡率

癌类型		吸烟者中相对风险		由于吸烟的死亡率	
		当前	过去	%	人数
肺	男	22.4	9.4	90	82, 800
	女	11.9	4.7	79	40, 300
喉	男	10.5	5.2	81	2, 400
	女	17.8	11.9	87	700
口腔	男	27.5	8.8	92	4, 900
	女	5.6	2.9	61	1, 800
食管	男	7.6	5.8	78	5, 700
	女	10.3	3.2	75	1, 900
胰	男	2.1	1.1	29	3, 500
	女	2.3	1.8	34	4, 500
膀胱	男	2.9	1.9	47	3, 000
	女	2.6	1.9	37	1, 200
肾	男	3.0	2.0	48	3, 000
	女	1.4	1.2	12	500
胃	男	1.5	?	17	1, 400
	女	1.5	?	25	1, 300
白血病	男	2.0	?	20	2, 000
	女	2.0	?	20	1, 600
子宫颈	女	2.1	1.9	31	1, 400

Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking: Cancer. Med Clin North Am, 76:305, 1992.

(3)产生致动脉硬化性脂类(吸烟者比不吸烟者平均低密度脂蛋白较高,氧化低密度脂蛋白较多,而高密度脂蛋白胆固醇则较低;第211章);(4)血凝增强;(5)诱发心律失常(第57章);(6)由于一氧化碳影响而使血液相对缺氧(第81章)。一氧化碳使血红蛋白携氧能力减低,影响氧由血红蛋白释放进入组织,二者共同导致相对缺氧血状态。为补偿这种低氧血症,吸烟者红细胞增多,血细胞比容(hematocrits)常在50%以上(第176章)。红细胞增多又使血液黏滞度增加,从而使血栓形成性病变的风险增加。吸烟还能诱导一种慢性炎症状态,这可由吸烟者血中反应蛋白水平增高得到证明。据认为慢性炎症有致动脉硬化作用。

吸烟与其他心脏危险因素协同作用,可使缺血性心脏病风险增加。虽然心血管病风险与吸烟量大致平行,但吸烟不多者风险依然存在,即每日吸烟1~2支者亦在所难免。吸烟使心绞痛(第67章)和间歇性跛行(intermittent claudication)病人(第76章)的运动耐力减低。吸烟者中血管痉挛性心绞痛较为常见,而对血管扩张剂的疗效则较差。冠心病者由动态心电图监护(ambulatory electrocardiographic monitoring)检出的缺血性发作次数和总时间,都可因吸烟而大为增加。吸烟所致冠心病相对风险的增长,以青年人最大,如不吸烟,他们的风险本应是相对低的。妇女口服避孕剂与吸烟,在发生心肌梗死和卒中上有协同作用,二者发生风险均将增高。

急性心肌梗死(第68章,第69章)后,坚持吸烟者再发心肌梗死的风险较戒烟者为高,此后12年中幸能生存者只有戒烟者的一半。吸烟还影响急性心肌梗死者的血管重建治疗(revascularization therapy)。血栓溶解后再闭塞率,继续吸烟者比戒烟者高出4倍。血管成形术后冠状动脉再闭塞和分流移植术后闭塞风险,吸烟者皆增高。吸烟对高血压本身虽非危险因素,但对其并发症如发生肾硬化和发展为恶性高血压的风险,则是增高的。已经证明:吸烟对左室功能失常时的发病率和死亡率都有相当作用(第56章),戒烟对这些病人的好处,相当于血管紧张素转化酶抑制剂、β-受体阻断剂、螺内酯治疗,甚至收效更佳。

肺部疾病

美国慢性阻塞性肺病80%以上皆为吸烟所致(第85章)。吸烟还使呼吸道感染(包括肺炎)的风险增加,而由病毒性呼吸道感染引起的病废亦较重。吸烟所致肺病包括由慢性支气管炎(咳嗽与黏液分泌过多)、肺气肿和气道梗阻构成的重叠综合征(overlapping syndrome)。吸烟引起的肺内病理改变如纤毛脱失、黏液腺增生、中心气道杯状细胞增多、炎症、杯状细胞化生、鳞状化生、小气道黏液栓和肺泡破坏以及小动脉数减少等。损伤机制复杂,似包括氧化性气体的直接损伤、弹力酶活性增加(此酶分解弹力蛋白及其他结缔组织)和抗蛋白酶活力减低等。α_1抗蛋白酶活力减低的遗传性缺陷,也能使肺蛋白酶与抗蛋白酶活力的平衡发生类似紊乱,从而成为早期发生吸烟诱导性肺病的危险因素。吸烟还与脱屑性间质性肺炎(desquamative interstitial pneumonitis)的发生风险增多有关(第88章)。

其他并发症

吸烟使胃、十二指肠溃疡发生风险增加,溃疡愈合推迟,溃疡治疗后的复发风险则增高(第138章)。吸烟还与食管反流症状有关(第136章)。吸烟引起溃疡病,是由于吸烟能促使胃酸分泌,减少胰腺分泌重碳酸盐,干扰胃黏膜障壁(与胃黏膜血流减少及前列腺素合成抑制有关),以及幽门括约肌张力减低等原因。

吸烟是发生非胰岛素依赖性糖尿病(第242章)的单独危险因素,这是由于对胰岛素发生抗拒性造成的。烟碱影响似乎至少是发生胰岛素抗性的部分原因,而从吸食无烟烟草者中(他们并不接触烟草燃烧产物)也有胰岛素抗性的报道。

吸烟成为骨质疏松的危险因素,是由于它能使成年早期可望获得的骨质量峰值减低,成年后期骨质脱失速率则趋增高(第258章)。吸烟还能拮抗雌激素补偿疗法对绝经后妇女骨质疏松的防护作用。

吸烟是生育问题的重大病因,美国每年约4600名婴儿夭亡即缘于此。吸烟所致生长迟缓即所谓"婴儿烟草综合征"(fetal tobacco syndrome)。吸烟引起生育并发症,是由于烟碱缩血管效应导致的胎盘缺血,长期接触一氧化碳的缺氧效应,以及吸烟所致血液凝固性(coagulability)的普遍增加。

吸烟的其他不良效应还有面部皱纹早现,白内障(第465章)风险增加,嗅觉功能失常(第469章),还有与火灾相关的损伤(第15章,第108章),后者在烟草业的经济代价中亦不可忽视。吸烟使已有亚临床性甲状旁腺功能减退妇女的甲状腺素分泌减低,并使亚临床性或明显甲状旁腺功能减退妇女的临床症状加重。此事亦反映吸烟对甲状腺激素的拮抗作用

表 14-3

吸烟与药物的相互作用

药物	相互作用(与不吸烟者比较)	意义
安替比林,利多卡因,咖啡因,奥沙西泮,去甲地西泮,喷他佐辛,雌二醇,非那西丁,雌酮,保泰松,肝素,普萘洛尔,丙米嗪,茶碱	代谢加速	吸烟者可能需增大剂量,戒烟后减量
口服避孕剂	促进血栓形成,卒中和心肌梗死风险增加	不为吸烟者开此类药,特别是35岁以上妇女
西米替丁及其他 H_2 受体阻断剂	溃疡愈合减慢,复发率增高	考虑应用黏膜保护剂
普萘洛尔	抗高血压作用及抗心绞痛作用减低,减低心肌梗死后死亡率效果较好	考虑应用心脏选择性 β 受体阻断剂
硝苯地平(可能还有其他钙阻滞剂)	抗心绞痛作用较差	吸烟者可能需用较大剂量,和(或)以多药抗心绞痛
地西泮,氯氮草(可能还有其他镇静安眠药)	镇静作用较差	吸烟者可能需用较大剂量
氯丙嗪(可能还有其他精神抑制药)	镇静作用较差,药效可能减低	吸烟者可能需用较大剂量
右丙氧芬	镇痛作用减低	吸烟者可能需用较大剂量

(第 239 章)。吸烟还可能对很多药物作用发生影响,如由于药物代谢的加速,烟碱和烟草中其他成分则对某些药物尚有拮抗作用(表 14-3)。

无烟烟草对健康的危害

无烟烟草是指鼻烟和嚼用烟草。口用鼻烟是取其微量置于唇、龈之间或舌下,嚼用烟草则是不断咀嚼产生涎液再予吐出,故称"唾烟"(spit tobacco)。无烟烟草制品常加调味,很多是加甘草(licorice),有些则加碳酸氢钠使局部 pH 保持碱性,以利烟碱在口颊的吸收。无烟烟草中烟碱的吸收量,与吸烟时的烟碱吸收量相似。此外,还有些化学物质包括钠、甘草酸(来自甘草)以及潜在致癌物如亚硝胺等,也被系统吸收。

无烟烟草也能成瘾,通常放置烟草处(唇内、颊或舌下)发生口腔癌的风险增加,嗜吸鼻烟者则易致鼻癌(第 197 章)。其他与无烟烟草有关的口腔病如黏膜白斑病(leukoplakia)、牙龈炎、牙龈退缩和牙齿污染。无烟烟草对心血管系的影响则包括高血压和心绞痛的急性加剧,这是由于烟碱的拟交感作用、血钾减低、甘草酸的强烈盐皮质激素作用所致高血压(第 63 章)以及钠吸收增多所致高血压加剧和钠潴留性病变等原因。

表 14-4

被动吸烟对不吸烟者健康的危害

儿童	成人
生后第 1 年即可因呼吸道感染而住院	肺癌
喘息	心肌梗死
中耳渗液	肺功能减低
哮喘	眼刺激,鼻充血,头痛
婴儿猝死综合征	咳嗽

被动吸烟

大量证据表明:接触吸烟环境(ETS)即被动吸烟,有损非吸烟者的健康(表 14-4)。近来美国环保局把 ETS 列为 A 类致癌物,因其对人类的致癌作用已被证实。

ETS 包括香烟点燃时冒出的烟雾和吸烟者呼出的烟雾主流。香烟燃烧的全部产物中,75% 以上都进入空气。ETS 成分在性质上与主流烟雾是相似的,而有些毒素如氨、甲醛和亚硝胺等,ETS 中的浓度都远高于主流烟雾。美国环保局估计,美国非烟民中每年死于肺癌的 3000 人,是 ETS 引起的;18 月龄以下婴幼儿每年 15 万 ~30 万例下呼吸道感染,是 ETS 引起的;ETS 还与 20 万 ~ 100 万例儿童哮喘加剧有关。认识 ETS 危害对医生来说是非常重要的,因为这样才更有理由劝告父母不要在儿童在家时抽烟,坚持儿童护理单位必须建立无烟环境,并建议限制在工作和其他公共场所吸烟。

戒烟的好处

戒烟对任何年龄的吸烟者都有明显好处。50岁以前戒烟的人,此后15年中死亡的风险只有继续吸烟者的一半。戒烟后,发生肺癌的风险也随之减低;戒烟10年,风险减至继续吸烟者的一半;15年后只为吸烟者的1/6。戒烟后发生急性心肌梗死的风险立即迅速下降,不出1年,即接近不吸烟者水平。吸烟可使气道功能不断丧失,表现为随着年龄的增长,1秒钟用力呼吸容量(FEV_1)的迅速下降。因吸烟所致FEV_1的丧失,不能因停止吸烟而恢复,但戒烟后下降速率会放慢,并恢复到不吸烟者水平。初孕3~4个月内停止吸烟的妇女,可使分娩低出生体重婴儿的风险减至从未吸烟妇女的水平。

戒烟后体重平均增长5~7磅,这是难符人意的,有些吸烟者就是因此而不愿戒烟。吸烟者由于烟碱增加能量消耗,而进食代偿性增加的机制又趋减低,故常较瘦。戒烟后,常能达到从未抽烟时的预期体重。因此权衡利弊,戒烟好处超过体重增加带来的风险,应就此为病人提供相应咨询。

烟瘾的处理

70%烟民都想戒烟。每年自动戒烟率约为1%。医生的简单劝告,就可使戒烟率提高到3%。稍加干预,可使戒烟率增至5%~10%,更激烈的处置包括戒烟诊所的工作,可使戒烟率达25%~30%。国立癌症研究所推出的实用办公室戒烟计划即所谓"4A计划":(1)把握每次机遇关问(ask)一下抽烟情况;(2)劝告(advise)所有吸烟者戒烟;(3)帮助(assist)病人停止抽烟并保持戒断;(4)安排(arrange)随访强化戒烟。帮助戒烟应包括为烟民提供自助物或戒烟包,政府卫生部门、专门学会和地方组织如癌症、心脏和呼吸等学会,皆有备品。医生还可另行提供教育,通过办公室提供咨询(由办公室同事和教育辅助工具如录像带的讲解最为有效),亦可安排到社区的戒烟组织。如吸烟者有兴趣,可提供烟碱代用品或其他药物治疗。

现在已有两种药物获准用于戒烟,即烟碱和安非他酮(bupropion)。各型戒烟药物正确使用下,可使戒烟率比安慰剂组提高1倍。烟碱替代药包括烟碱树脂口香糖(nicotine polacrilex gum)2~4 mg,烟碱皮肤贴剂,烟碱鼻喷雾剂,烟碱吸入剂等。功效似不相上下,但有一项随机研究指出在取得合作的程度上,贴剂最好,口香糖较差,喷雾和吸入最差。●劝告吸烟者,要先做到完全戒烟,再开始烟碱替代疗法。烟碱口香糖的最佳用法是劝告患者不要咀嚼过快,每日嚼8~10块,每块应充分咀嚼20~30分钟,要用足够时间,使戒烟者学会一种不吸香烟的生活方式,通常要坚持3月以上。烟碱口香糖的副作用主要是局部的,包括颌部疲劳、口咽疼痛、胃部不适和呃逆等。

现在美国市场有几种不同的烟碱皮肤贴剂,有3种是24小时释出21 mg或22 mg,有1种是16小时释出15 mg。所有制剂都有较小剂量的贴剂,可供剂量抽减时用。早晨贴上,睡前或次晨揭去(视所用贴剂而异)。大多数吸烟者最初1~3个月都应推荐使用足量贴剂,以后抽减1~2次,每次历时2~4周。烟碱鼻喷雾剂每侧鼻孔喷一次,约可系统吸收烟碱0.5 mg,每30~60分钟使用一次。开始使用时,鼻局部刺激常产生烧灼感、打嚏和眼流泪,但1~2天后即能耐受。烟碱吸入剂实际上是将烟碱送至咽喉和上气道,烟碱在此像由口香糖一样吸收。市场上以香烟样塑料器材发售,可随意应用。

烟碱类药物对心血管病患者似乎是安全的,应为他们提供。●虽然药厂建议用药时间较短,为戒烟计,一般只需3~6月,但由于这些药物服用6月或更长时间也很安全,这对害怕停药后又会重蹈覆辙的烟民可能是有助的。安非他酮与烟碱联合治疗或缓释型烟碱贴剂与释出较快的药物如戒烟口香糖、吸入剂、鼻喷雾剂等的联合疗法,都比单药戒烟的效果好。

安非他酮在市场上尚以抗抑郁剂发售,用于戒烟时,应在停止吸烟前7日服药,剂量为每日150~300 mg,以后6~12周为每日300 mg。应选用持续释放的制剂;本品亦可与烟碱贴剂合用。●安非他酮过量可致癫痫发作,故有此发作史者和有进食异常(贪食或厌食)者,不可选用。临床试验表明:烟碱及安非他酮治疗下,戒烟率平均比安慰剂组高出1倍,绝对戒烟率可由12%(安慰剂)增至24%(用药组)。

积极治疗期间和其后,诊室随访及电话关问亦可使长期戒烟率提高。但即使在最佳治疗情况下,79%以上吸烟者仍将复吸。多数烟民都要经过3~4次戒烟过程,才会最终成功。一次戒烟失败,保健人员应鼓励病人一俟准备就绪,尽快再次开始。成本-效益研究证明:为烟民赢得1年寿命,平均需要支付的费

用单是简短的医生咨询费是1000～2000美元，咨询加药物（辅助戒烟）费为2000～4000美元。戒烟治疗挽回1年寿命的费用，比其他广泛认可的预防治疗包括轻至中度高血压及高胆固醇血症的治疗等便宜得多。

A级论证文献

❶Hajek P, West R, Foulds J, et al. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. Arch Intern Med, 1999, 159:2033－2038.
烟碱树脂口香糖、皮肤贴剂、鼻喷雾剂和吸入剂的随机对比试验。

❷Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. N Engl J Med, 1996, 335:1792－1798.
心脏病人以烟碱贴剂协助戒烟的安全性。

❸Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med, 1999, 340:685－691.
安非他酮（缓释型）、烟碱贴剂或二者联合用于戒烟的对照研究。

推荐阅读

Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: Finding from the Cochrane Library. BMJ, 2000, 321:355－358.
各种帮助戒烟的干预措施荟萃分析。

Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: Combination of national statistics with case-control stady. BMJ, 2000, 321:323－329.
本文是以国家统计与病例对照研究结合，分析1950年以来英国吸烟、戒烟与肺癌关系，发现即使从中年起不再吸烟，也能使肺癌发生风险明显减低。

Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. N Engl J Med, 2002, 346:506－512.
复习治理吸烟的干预方法，包括行为和药物戒烟法。

Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol, 2001, 37:1677－1682.
分析左室功能失常的预防和干预试验证明：吸烟可使左室功能失常的死亡率和发病率增高，戒烟比常规药物治疗更能有效地使左室功能失常者的发病率和死亡率减低。

Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panal, Staff and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A U. S. Public Health Service Repot. JAMA, 2000, 282:3244－3254.
美国公卫部门就吸嗜烟草的治理，为初级保健医师、戒烟工作者和卫生行政官员提出的临床实用准则。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，殷翔云 校）

第15章
暴力与损伤

Elizabeth McLoughlin

定义

严重暴力和损伤对受害者及其家人能造成改变生活面貌的影响，其后果常常是不能逆转的。因此必须把对它的防治放在首位。在美国，暴力是一种公卫流行病，由机构和个人行为引起的。暴力的根源包括不公允的社会条件和经济条件。个人暴力指故意使用物质的或心理的强力来攻击他人或自己，会导致损伤或死亡。损伤指组织受到的损害，通常由过度的能量转移引起。此能量可以是动能(导致骨折、撕裂伤和挫伤)、热能(烧伤和烫伤)、电能(触电)或化学能(中毒)。溺水和窒息的机制则与上述损伤略有不同，溺水和窒息是由组织缺氧所致。损伤可以按许多方式分类，主要是按类型、原因或意图。举例说，损伤可按类型分为骨折、撕裂伤、烧伤等；可按原因分为汽车撞伤、子弹伤、毒物伤或摔伤；按意图分则损伤可分为无意的损伤，有意加于自身的损伤(最严重的结局是自杀)，或由别人有意施加(最严重的结局是杀人)。暴力损伤，如自杀和杀人则被置于总的暴力和所有损伤的交点上。

流行病学

2000年，美国所有死亡的6%由损伤引起，所有出院患者中8%的第一诊断是损伤，到急诊室就诊的患者中35%为损伤而来。图15-1将损伤负担按严重程度分为3级。自杀和他杀占损伤所致死亡原因的约31%(表15-1)。

2000年损伤的主要外因无论是否出于故意，仍是机动车的车祸、火器伤、中毒(主要是药物过量)、摔倒、窒息(包括自缢)、溺水和火灾等项。1993—1998年，由于火器死亡减低29%，车祸现已超过火器成为几个年龄组男子的主要损伤死因，只有25~29岁和70~74岁年龄组例外(图15-2)。老人交通死亡率高，很大程度上是由于他们不能在严重损伤中幸存下来。火器伤死亡原因，以青年男子为多，主要是他杀，老年男子中的火器伤亡高峰，则以自杀为主。摔倒是需要住院的主要损伤，也是老人病废和丧失独立生活能力的主要原因(第23章)。

家庭暴力是一个发现越来越多的复杂问题。儿童时期受过虐待和生活在障碍家庭的人，成年后发生酒精中毒、吸毒、抑郁和自杀意念等健康风险的比常人约高出12倍。2000年美国估计有80万名儿童受到明显的不良对待，他们中间几乎3/5的孩子被冷漠，1/5受到躯体虐待，约10%遭受性虐待。据1998年的一次美国全国调查，几乎1/3女性回应者报告在她们生活的某个时点，受过丈夫或男友折磨躯体或性虐待。另一项全国调查也指出至少有50万人在家中被虐待、冷漠或感到自己被冷落；每报告一次伤害，几乎还有5次伤害未被报告。

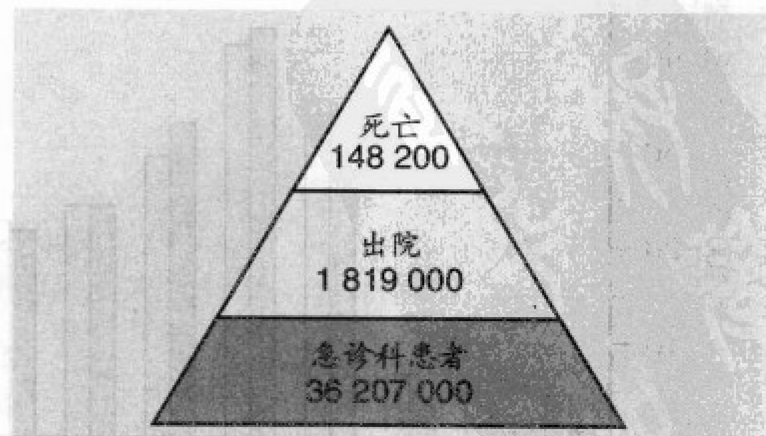


图15-1 2000年美国损伤数据(计算和估计)。死亡资料来自国家生命统计系统，住院资料来自全国医院调查，急诊科接诊资料来自医院门诊诊疗调查。(由National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 2003.)

表 15-1

2000 年美国按是否有意和发生机制统计的伤亡数*和发生率†

	男女	发生率	男	发生率	女	发生率	%
所有伤亡	148 209	53.69	103 254	79.63	44 955	29.97	
按是否有意分类							
非有意	97 900	35.47	63 817	50.02	34 083	22.29	66.1
自杀	29 350	10.64	23 618	18.08	5 732	4.03	19.8
他杀	16 765	6.06	12 820	9.33	3 945	2.81	11.3
未定及其他	4 194	1.52	2 999	2.23	1 195	0.85	2.8
按发生机制分类							
车祸	41 994	15.22	28 352	21.33	13 642	9.53	28.3
火器	28 663	10.38	24 582	18.54	4 081	2.89	19.3
中毒	20 230	7.33	13 695	10.13	6 535	4.61	13.6
坠地	14 002	5.08	7 605	6.87	6 395	3.72	9.4
窒息	12 098	4.39	8 110	6.39	3 988	2.58	8.2
溺死	4 073	1.47	3 127	2.30	946	0.67	2.7
火灾	3 907	1.42	2 322	1.82	1 585	1.07	2.6
所有其他	23 242	8.44	15 459	11.48	7 783	5.53	15.7

*不包括灾祸性死亡（“国际疾病、损伤和死因分类”编号[Y40－Y98]）。

†每 100 000 人中；年龄校正率按 2000 年标准人口。

由 National Vital Statistics, 2000. Hyattsville, MD. National Centers for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2003.

饮酒对各型损伤都是一项重大危险因素，但与此有关的数字相差甚大，而医院医疗记录中又不是常规留有血中乙醇水平的明确记录。有一份评述资料指出：致死性摔倒的 21% ~77%，非致死性摔倒的 18% ~53%，溺水死亡的 21% ~47%，烧伤死亡的 9% ~86%，都与饮酒有关。但是不同研究报道很难进行比较，因为在受检者的年龄组和检测饮酒相关性上差异很大。美国交通部报道 2001 年所有交通死亡中，与饮酒有关的约占 40%。

2001 年 9 月的恐怖主义袭击和炭疽相关死亡与疾病，使得美国人口和基础结构的易损性以及公卫政策和应急医疗服务的重要性，受到人们越来越多的关

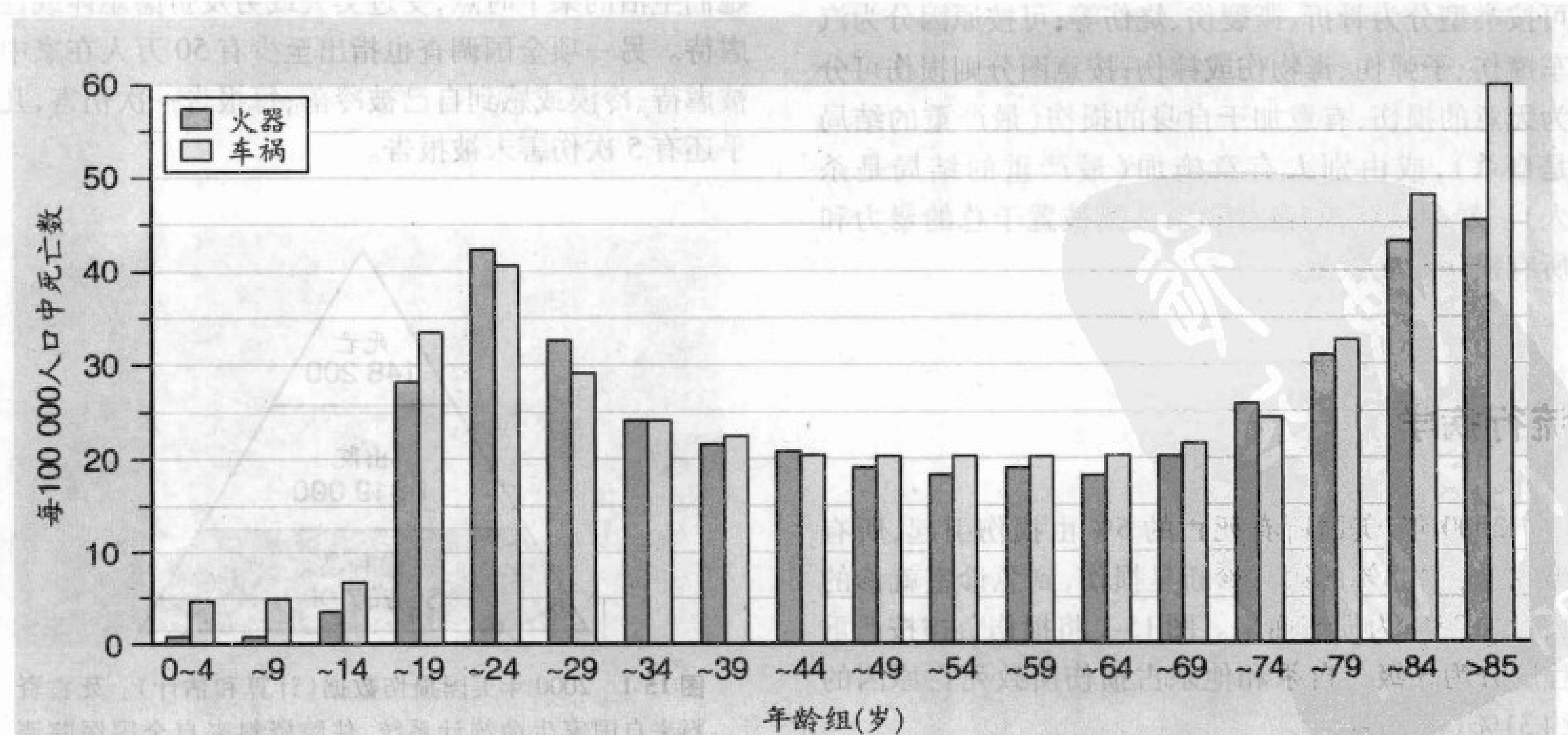


图 15-2 美国 2000 年各年龄组男子因火器和机动车相撞所致死亡。（资料来自 2000 年损伤死亡率数据，见 WISQARS：http://www.cdc.gov/ncipcl.）

注。经过这些袭击后,购买枪支和酒精消耗都在增加,而二者都是已知可使伤害和暴力事故发生增多的因素。医生们也发现病人中患抑郁和外伤后应激障碍的人增多了。

损伤的长期趋势

损伤是可以预防的[1]。1910—2000年的损伤死亡资料表明,其他(即非机动车)非故意损伤死亡率明显下降(图15-3)。下降的部分原因是各工种使用的机械设计得更为安全,又采取了其他保护措施;农业和工业实现机械化;药物和有毒的产品加上标志,包装情况也得到改进;以及预防保健的进步。

从1912—1995年,每10万人中非意愿性工伤死亡(unintentional work death)降低了90%,从1912年的21/10万到1995年的2/10万。1912年,估计有18 000到21 000名工人死亡。2000年劳工规模增长3倍,产品和服务增长13倍,但与工作有关的死亡只有5 919例。

1910—1930年,因为汽车成为主要的运输工具,机动车相撞事故所致的死亡率增加了10倍。可是,在过去的20年间,此死亡率降低了30%,部分原因是机动车和道路的安全状况有所改善,速度限制暂时降低,合法的饮酒年龄提高,以及公众不能容忍酒后驾车。

杀人率从1910年的6/10万上升为1930年的9/10万,第二次世界大战期间和第二次世界大战以后的时期(20世纪40年代至60年代)下降到约5/10万,然后又上升到20世纪80年代和90年代的10/10万。最近杀人率的上升被归因于大量枪支在流通,现在估计流通的枪支有1.5亿至2亿支,其中1/3是手枪。自杀率变化不大,但在全国范围内都一直高于他杀率。1993—2000年,暴力犯罪估计减低44%,但死亡数现似又在增加。自杀率变化较小,但在整个20世纪中自杀率一直都高于他杀率。

减少损伤的方法

在预防损伤的公共政策方面,有一个有效的实例,这就是制定了法律:骑摩托车时必须戴头盔,结果骑摩托车人的死亡数和非致命性头部损伤数都减少了。在加利福尼亚,制定了这样的法律后,两年间(1992—1993年)因骑摩托车受伤而接受医院治疗所花的费用大为减少,与头部损伤有关的花费就减少了58%。某些个人或家庭行动可预防已知危险源带来的损伤(表15-2),而制定某些公共政策有可能减少下述损伤的发生:

酒精相关损伤

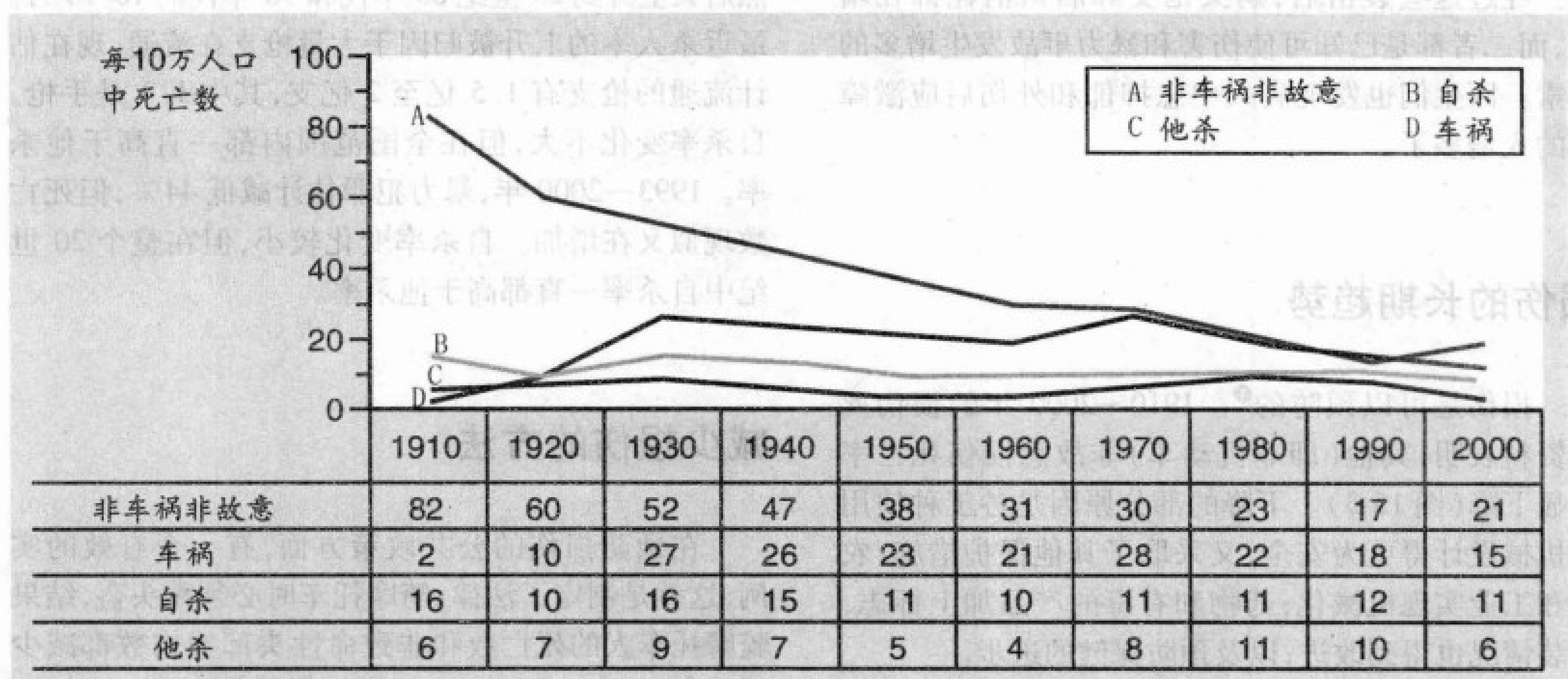
行为 不闹酒,鼓励饮酒中度,集会时提供无酒精饮料;清醒驾车。

政策 允许社区控制附近地区内酒类销售点数量和位置,限制儿童接触对他们有吸引力的酒类广告和得到酒类。

表15-2

预防损伤的一些关键措施

损伤	公共政策方面	个人方面
车祸	强制推行安全带制度;儿童须加约制;制定骑摩托车须戴头盔的法律	系好安全带,儿童须加约制
		骑自行车和摩托车要戴头盔
火器	禁止攻击型武器	家中不放火器
	购买火器须有强制性等待期	家中如有枪应加锁存放,退出子弹
火灾	明令推行防火香烟	维护烟雾报警器,设置喷淋器
溺水	池塘四周要有围栏	划船要穿救生衣
坠落		阳台和窗安装护栏,老人住室须装扶手
酒精	鼓励地方控制售酒点	清醒开车
	限制对儿童有吸引力的酒类广告	不闹酒
医生作用	就外伤和预防问题向病人提供咨询(见上)	
	确定受害者并转往社会或法律部门	
	坚持达到体力或职业性康复	
	改善损伤数据库,并参照提出预防措施	
	了解公共政策并提出积极建议	



	1910	1920	1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000
非车祸非故意	82	60	52	47	38	31	30	23	17	21
车祸	2	10	27	26	23	21	28	22	18	15
自杀	16	10	16	15	11	10	11	11	12	11
他杀	6	7	9	7	5	4	8	11	10	6

图 15-3 美国 1910—2000 年外伤死亡率态势。(由 Baker SP, O'Neill B, Ginsburg MJ, et al. The Injury Fact Book, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1992 年修订。所用 1990 和 2000 年资料来自 National Vital Statistics Sytem. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 2001.)

车祸

行为 系好安全带使气囊提供的保护达到最大限度;让孩子在后座坐好不能随意活动;骑摩托车和自行车时戴好头盔。

政策 制定或维持骑摩托车必须戴头盔的法律;改善公共交通条件以减少人们对汽车的依赖。市区支持交通疏导性干预。

火器

行为 将枪支移出家庭(或至少卸去弹药后收藏,锁上,或放在孩子们拿不到的地方)。

政策 限制购买枪支和家庭拥有手枪,直到禁止购买枪支和禁止家庭拥有手枪(美国儿科科学院和美国公共卫生协会的政策)。

火灾和烧伤

行为 安装并维护烟雾报警器或住宅喷淋灭火装置(residential sprinkler);将住所热水器的温度设定在 125℉。

政策 建立强制性易燃性能标准(flammability performance standards),预防抽烟导致的家具起火。

溺水

行为 划船时穿上救生衣。

政策 所有住区的池塘四周必须筑有隔离栅栏,并装上有自动碰锁的门。

摔伤

行为 高层楼房的阳台和窗户前必须安装防护装置;改善家中的照明,并安装抓握设备。

政策 已知会酿成自杀的地点如桥上和高层建筑等要设置防制措施。

暴力和损伤是复杂的、无处不在的问题,要减少暴力和损伤,必须全面实施多部门参与的干预措施。就如同预防与吸烟有关的疾病和预防获得性免疫缺陷综合征时的情况一样,预防暴力和损伤也需要医师既在个体水平也在社会和政策过程(这些过程决定了暴力和损伤等的流行程度)中进行干预。

对临床工作的启示

传统上,医生一直只着重治疗具体的患者。向他

们提供咨询,只注重知识、态度和行为。有人采取一些措施来预防损伤并取得成功,这些证据表明也应同样注意旨在预防损伤的公共政策。为了减少暴力和损伤,下述的措施医生应能做到。

1. 劝告患者避免损伤的风险和预防损伤。所有医生,无论从事的是哪个专业,都有机会向患者及其家人提出建议——他们能采取哪些行动来预防损伤。美国儿科科学院已为家长设计了一些损伤预防的讯息,这些讯息强调了儿童的发育阶段,强调说明应如何避免与年龄阶段相关的风险。虽然医生向家长进行的咨询活动不一定总能导致行为的改变,在这种咨询活动中受信任的权威人士也能提供强有力的富有教育意义的讯息。
2. 搞清哪些患者遭受过暴力或损伤并将其转到适当的机构去。医院、诊所和医生的诊室能一开始就给遭受过暴力或损伤的患者,特别是成年的妇女,提供一个机会去认识到自己已受到虐待,并接受支持,找到保护,并使暴力的循环被打破。医疗和护理专业组织已准备了一些指导原则(如美国医学会的指导原则),通过设计一些典范性的规程、人员培训资料,建议修改医院和诊所的接纳形式,使针对家庭暴力作出的医学关怀应答制度化。政策和程序必须与具体医院的需求相适应,并满足各州具体的关于将虐待事件报告给当局的规章制度。卫生保健的提供者应与当地的社会服务和法律服务机构合作,并将患者转到这些机构去,这样就能给这些受到虐待的患者提供最好的帮助。
3. 强调康复和社区随访。三级预防涉及将功能残疾(严重损伤的后果)降到最低限度。如果医生确保其患者能获得适当的物理疗法和职业疗法,确保他们出院后能得到社区的服务,那么他们就能帮助患者重新过上富有成效的生活。独立生活运动和当地的独立生活中心,以及各州的康复部都能给残疾者提供角色样板和资源。因为社区和心理卫生服务机构对预防和康复都是必不可少的,医生能公开而坦率地谈及这些服务机构,从而为其患者提供服务。
4. 改进用于研究和预防的数据库。必须从法医、医学检查者和基层保健人员那里(通过询问病史和查阅正式记录)收集有关损伤机制和损伤是否有意的信息。如果所有的州都建立了中心医院和急诊室数据库,其中包括损伤外因编码,则非致命损伤的数据就更为有用。
5. 提倡采取公共政策的措施来解决暴力和损伤问题。医生在范围如此广泛的损伤控制(交通安全、热水烫伤、衣服着火、以及火器政策)中起到一个领导作用。今天的损伤问题要求在政策的领域内增加医学的领导作用。立法者和记者转向医生索要关于疾病和损伤的信息,因为医生每天都要与患者和伤者打交道,所以能从个人经验的角度来谈这个问题。见识广的医生能通过在立法听证会上作证、接受媒体采访、在专业会议上作报告、将损伤预防原则和策略教给医学生和住院医师,从而提出解决问题的建议。下面的参考资料部分列出的万维网址提供了最新的与暴力和损伤有关的统计、政策和项目资料。

调查者想获得更多有关数据、背景材料、具体政策的逻辑依据,以及政策倡议和项目干预的最新消息,下面列出的机构能将他们引向更多的信息来源。

今后展望

全球化进程既有机遇也有挑战。挑战之一是如何在自由贸易优先和国民健康与安全优先上取得平衡。这个问题好像离医疗工作很远,但已影响到美国和海外人口的健康。机遇之一则是支持国际控制小武器交易方面的努力,这种交易为格斗者提供武器,使得世界各地的严酷冲突不断升级。

A 级论证文献

❶Harborview Medical Center, Injury Prevention and Research Center. Systematic reviews of childhood injury prevention interventions.
有关儿童外伤预防措施的系统评说,由 http://depts.washington.edu/hiprc/childinjury/可以得到儿童外伤预防研究的有关数据。

推荐阅读

有关损伤和暴力预防方面

Injury Control Resource Information Network: Sponsored by the Center for Injury Research and Control (CIRCL). University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.
美国匹兹堡大学损伤研究和控制中心主办的损伤控制资源信息网站：www. injurycontrol. com/icrin

National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
美国疾控中心全国损伤预防和控制中心网站：www. cdc. gov/ncipc

Trauma Foundation, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA.
芝加哥综合医院外伤基金会网址 www. tf. org.

控制暴力和火器伤政策

Justice Information Center.
司法信息中心网站：www. ncjrs. org. 联邦政府有关刑事审判方面的信息。

Violence Policy Center.
暴力政策中心网站：www. vpc. org. 这是一个通过研究、教育和倡议与火器暴力作斗争的全国性非赢利机构。

控制车祸政策

Advocates for Highway and Auto Safety, 750 First Street, NE, Suite 901, Washington, DC 20002.
设在华盛顿的公路和汽车安全律师组织，网站 www. saferoads. org.

National Highway Traffic Safety Administration.
美国公路交通安全局网站：www. nhtsa. dot. gov.

控制酒精政策

Center for Science in the Public Interest.
公众利益科学中心网站：www. cspinet. org/booze/index. html.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
国立酗酒和酒精中毒研究所网址：www. niaaa. nih. gov/.

教科书

Rivara fp, Cummings P, Koepsell TD, et al. Injury Control: A Guide to Research and Program Evaluation. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001.
剑桥大学出版社推出的专著：《控制损伤：研究和程序评估指导》。

(**王贤才，郑伯承** 译；曾汉英，宁敏磊 校)

第16章
免疫法

Walter A. Orenstein

免疫法是能预防传染病发病和死亡的成本最低效率最高的手段之一。常规的免疫法,尤其是针对儿童的免疫法,已经使麻疹、流行性腮腺炎、风疹、先天性风疹综合征、脊髓灰质炎、破伤风、白喉和百日咳的报道病例数降低了90%乃至更多。在许多情况下,免疫法不仅预防了发病和死亡,而且从长期效果看可以降低医疗保健的成本。

免疫法的一般特征

免疫法通过使用免疫生物学制剂:疫苗、类毒素、免疫球蛋白制剂和抗毒素,保护机体免受疾病及其后遗症之害。免疫法产生的保护作用可以是主动的,也可以是被动的。

主动免疫法

使用疫苗或毒素能使身体产生抵抗传染性病原体或其毒素的免疫应答。疫苗由活的(通常是减毒的)或灭活的微生物或其组成部分构成。类毒素是经过处理的细菌外毒素,它保留了毒素的免疫原性但失去其毒性,主动免疫法一般能产生长期的免疫能力,但保护作用产生较迟,因为身体应答需要一定的时间才能产生免疫。使用减毒活疫苗时,小量活的微生物在接受免疫者体内繁殖,直到免疫应答使微生物不能再繁殖。反之,灭活的疫苗和类毒素所含的抗原量比较大。在大多数接受免疫者,一次活疫苗接种产生的免疫应答与自然感染所产生的不相上下,而且这样产生的免疫力能维持很久。反之,用杀死的微生物制造的疫苗,常常需要接种多次。

被动免疫法

被动免疫法指使用免疫球蛋白或抗毒素,它将预先产生的抗体注入机体,以提供暂时的免疫力。从人类血液中获得的免疫球蛋白可含针对多种病原体的抗体,这依赖于制备这些免疫球蛋白的人类血浆性质如何。若供体的血浆含高水平的针对某特异抗原的特异性抗体,则可用以制备特异的免疫球蛋白(如破伤风免疫球蛋白)。大部分免疫球蛋白必须肌肉注射。来自用特异抗原(如白喉毒素)免疫的动物的抗体溶液就是抗毒素。被动免疫法通常适用于个体预期将暴露于某种传染源,刚暴露于或怀疑已暴露于某种传染源时,借以给机体提供保护,而此时主动免疫法要么不能实行要么难以满足保护的要求(表16-1)。

免疫接种的途径和时机

每种免疫制剂都有其最佳的用药部位和途径。在成年人,含佐剂的疫苗应肌肉注射,最好注射到三角肌内。成人肌肉注射大多可用1~1.5英寸(1英寸=25.4mm)长的22~25号针头。除非需要注射的疫苗容积很大,否则不主张臀部注射,因为:第一,臀部注射可能损伤坐骨神经;第二,某些疫苗(如乙型肝炎疫苗)臀部注射后产生的免疫应答是不足的。皮下注射的疫苗通常也在三角肌区域注射,而皮内注射的疫苗通常在前臂掌侧注射。一般说,灭活疫苗与类毒素可以同时在不同的部位使用。常会产生副作用的疫苗,最好分开注射,两次注射间隔至少1周。活疫苗与灭活疫苗一般可以同时使用,麻疹、流行性腮腺炎和风疹(MMR)疫苗可与灭活脊髓灰质炎疫苗和水痘减毒活疫苗同时接种,但注射用疫苗(如MMR)与口服用活疫苗(如伤寒疫苗,可以任何间隔时

表 16-1

成人的被动免疫

疾病	制剂名称	特征和用法
破伤风	人破伤风免疫球蛋白	用以处理以前未接受足量主动免疫者可能感染破伤风的伤口，及治疗破伤风
巨细胞病毒感染	巨细胞病毒免疫球蛋白，静脉注射	用于预防骨髓和肾移植者的巨细胞病毒感染
白喉	马白喉抗毒素	治疗确诊的白喉患者，对非人源血清的反应率较高
狂犬病	人免疫球蛋白	动物咬伤后用以预防狂犬病
麻疹	人免疫球蛋白	用于接触者以预防发病或减轻症状，不能用以控制流行
甲型肝炎	人免疫球蛋白	保护家庭接触者，在甲型肝炎疫苗生效前对需要保护的旅行者进行接触前预防
乙型肝炎	人乙型肝炎免疫球蛋白	用于被 HBsAg 阳性者用过的针头刺伤或接触其黏膜的人，急性乙型肝炎患者或乙型肝炎病毒携带者的性伙伴，携带 HBsAg 的母亲所生婴儿，母亲或主要监护人患急性乙型肝炎的幼儿，以预防乙型肝炎
水痘	水痘－带状疱疹免疫球蛋白	用于未患过水痘、未接受过水痘疫苗接种，已患有其他疾病，接触水痘并有发水痘的风险的人。可用于已知水痘易感（尤其是抗体阴性）者接触水痘之后
牛痘	牛痘免疫球蛋白	用以治疗牛痘接种后的种痘后湿疹、坏死性牛痘及眼部牛痘
胎儿幼红细胞增多症	Rh 免疫球蛋白	用于生了 Rh 阳性婴儿或流产的 Rh 阴性妇女
低 γ 球蛋白血症	免疫球蛋白，静脉注射	维持治疗
特发性血小板减少性紫癜	免疫球蛋白，静脉注射	治疗急性发作
肉毒中毒	马三价 A、B、C 和 E 抗毒素	治疗肉毒中毒
蛇咬伤	马抗毒素（抗北美珊瑚蛇毒素） 多价抗响尾科蛇毒素	对北美的珊瑚蛇（*Micrurus fulvius*）为特效
蜘蛛咬伤	马抗毒素	对黑寡妇蜘蛛（*Latrodectus mactans*）及其他同属蜘蛛为特效

HBsAg＝乙型肝炎表面抗原。

间应用）例外。不在同一天应用的活疫苗，至少要间隔 1 月以上再予接种，以免发生干扰。免疫球蛋白也可能干扰活疫苗的利用，因此大多数活疫苗最好是在免疫球蛋白接种前 2 周或接种后 3～11 月应用。但免疫球蛋白不干扰对黄热病疫苗的回应。

不良反应

没有绝对安全也没有完全有效的疫苗。在发生时间上怀疑与免疫接种有关的时候，应向专设的“疫苗不良事件报告系统”报告（1－800－822－7967 或 www.vaers.org.）。对疫苗的组分，如动物蛋白质、抗生素、防腐剂、稳定剂，产生超敏反应就能导致局部和全身性的反应，程度轻重不等。在鸡蛋中生长的疫苗，如流感疫苗和黄热病疫苗，含有鸡蛋的蛋白质，有些人对鸡蛋过敏，用了这些疫苗后，其中的鸡蛋蛋白质可引起变态反应。一般说，对鸡蛋无过敏型变态反应的人可以接受这些疫苗，但对鸡蛋有过敏型变态反应的人一般不能接受这样的疫苗，除非确实需接受，并由对这种情况有经验的医师制订治疗方案以应付万一出现的变态反应。尽管麻疹疫苗和流行性腮腺炎疫苗也是在鸡胚组织中生长的，但即使那些对鸡蛋有严重超敏反应的人，用了这些疫苗后出现超敏的风险也很低，所以这样的人也可以接受这些疫苗而无需预先进行过敏试验。

一般考虑

已有两个大社团就成人免疫提出全面、详尽建议，它们是：(1)美国医师学会（ACP）专家组和美国传染病学会（IDSA），后者还出版了《人类免疫指南》；(2)美国公卫署免疫工作委员会，它在《发病率与死亡率周报》中发布有关信息（也可由网上调阅：www.cdc.gov/nip）。成人需要接受什么免疫，取决于年龄、生活方式、职业和医学状况（表 16-2）。所有成人均应接受基本的破伤风和白喉类毒素系列免疫，以后

表 16-2

适用于成年人的免疫物质

疾病	免疫物质	适应证	接种方案	主要禁忌证和注意事项	备注
炭疽	炭疽疫苗,吸附灭活疫苗	遭遇炭疽的高危人员(如军人,某些实验室工作人员)的暴露前预防;暴露后预防应考虑抗生素	剂量 0.5 mL 皮下注射于第 0,24 周及第6,12,18 月。药厂建议以后每年强化。暴露后预防须用3剂,分别于第0,2,4周时给予,第3剂后用抗生素至少7~14日	曾对疫苗或其组分发生变态反应	对气溶胶暴露有效主要来自动物资料;暴露后应用效益资料有限
白喉	破伤风、白喉类毒素混合疫苗	所有成年人	初次免疫2剂,肌肉注射,间隔4周,第3剂于第2剂后6~12个月注射;每10年加强一次;若免疫程序被打断无需重复	注射前一针后出现神经系统超敏反应或严重超敏反应	
甲型肝炎	灭活甲型肝炎疫苗	到高发区或现疫区旅行者;与男人性交的男人;毒品滥用者(注射或非注射);工作中与感染病毒的灵长类打交道者或病毒研究者;患慢性肝病者;凝血因子接受者	≥2岁者注射2剂,至少间隔6个月	对疫苗组分超敏	在有中等至高度传播的社区应考虑给儿童和青春期少年使用本疫苗以控制疾病爆发
乙型肝炎	含 HBsAg 的灭活乙肝病毒亚单位	青春期少年;可能接触血液的医务和公安人员;发育性残疾机构收容人员和工作人员;血液透析患者;性活跃的男性同性恋者;静脉注射毒品者;凝血因子接受者;与 HBV 携带者有家庭或性接触者;长期教养机构的被收容者;治疗性传播疾病或有多个性伴的异性恋者;与 HBV 携带率很高的人群密切接触≥6个月的旅行者	第0,1,6月3剂肌注		若孕妇其他方面合乎条件,妊娠不应考虑为禁忌证。接触过患者或血液的医务人员接种疫苗后1~2个月应接受检验以判断血清学应答
流感	灭活流感病毒疫苗	所有≥65岁的成人,其他有高风险情况的成人;照顾有高风险情况的成人,包括医务人员(见正文);流感流行季节正在妊娠中、末3个月的妇女	每年接种一次;见年度免疫实践咨询委员会建议	对鸡蛋有过敏性超敏反应	

表 16-2

适用于成年人的免疫物质(续)

疾病	免疫物质	适应证	接种方案	主要的禁忌证和注意事项	备注
日本脑炎(乙型脑炎)	灭活日本脑炎病毒疫苗	传播季节到亚洲旅行,在疫区至少停留1个月者	3剂,每剂1 mL第0,7,30日皮下注射,必要时程序缩短为第0,7,14日。2年后可加强	有荨麻疹史者用疫苗后副作用的风险增大;妊娠	关于同时应用白、百、破三联疫苗以外的疫苗,药物(如氯喹、甲氟喹),或其他生物制剂时有何反应,无现成资料
麻疹	活病毒疫苗	1956年以后出生,1周岁时或以后无接种活疫苗史、医生诊断的麻疹或可测出的麻疹抗体史者;1957年以前出生者一般考虑为已有免疫力	对大多数成人而言注射一针即已足够;对受雇于学校或医学机构,出国旅行,或于爆发时有感染麻疹风险的人,适用2针,间隔至少1个月	免疫力改变(如白血病、淋巴瘤、全身性恶性病、先天性免疫缺陷、免疫抑制疗法);前3~11个月使用免疫球蛋白或其他血液制品;决定于接受的免疫球蛋白或血液制品的剂量;未治疗的结核病;对新霉素或明胶有过敏性超敏反应;妊娠;血小板减少症	对鸡蛋有过敏性变态反应者可接受本疫苗(见正文)。本疫苗当用于无症状的HIV感染者,病人亦应考虑(除免疫受累严重者外)
脑膜炎球菌病	含A,C,W135和Y群的四价多糖菌苗	终末补体成分缺乏;解剖或功能性无脾;拟去流行性脑膜炎球菌性疾病高度或正在流行的地区旅行者;局限性爆发期间可能有用;住校大学一年级新生患病风险增加;如病人或父母要求亦可接种	1剂		3~5年后发病风险增加的成人考虑再次接种
流行性腮腺炎	活病毒疫苗	1956年以后出生,1周岁时或以后无接受活疫苗史,无医师诊断的流行性腮腺炎史,未测出流行性腮腺炎抗体的所有成年人;一般说1957年以前出生的人可考虑已具有免疫力	1剂	免疫力改变(如白血病、淋巴瘤、全身性恶性病、先天性免疫缺陷、免疫抑制疗法);计划接种前3~11个月内使用免疫球蛋白或其他血液制品;对新霉素或明胶有过敏性超敏反应;妊娠;血小板减少症(若注射了麻疹疫苗)	虽然说1957年以前出生者普遍有免疫力,疫苗可用于所有年龄的成年人,尤其适用于据认为对流行性腮腺炎易感的青春期后的男性。对鸡蛋产生过敏性变态反应的人也可以接种

表 16-2

适用于成年人的免疫物质(续)

疾病	免疫物质	适应证	接种方案	主要的禁忌证和注意事项	备注
肺炎链球菌性疾病	23价多糖菌苗	患心血管病、肺部疾病、糖尿病、酒精中毒、肝硬变、脑脊液漏、脾功能障碍或解剖性无脾、Hodgkin病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性肾衰竭、肾病综合征、免疫抑制、HIV感染的成年人;高风险人群,如某些美国土著人以及所有≥65岁的成人	1针,肌肉注射或皮下注射。对有患病高风险的成人(如无脾的患者)以及迅速丢失抗体者(如肾病综合征、肾衰竭患者,移植受体)应考虑5年或5年以后注射第2针。在65岁以前接受第1针,现≥65岁者,以及注射第1针的时间至少在5年前者		7价结合肺炎球菌菌苗不适用于成人
脊髓灰质炎	灭活脊灰炎疫苗(IPV)	某些接触野生脊灰病毒风险比一般群体大的成人,如拟去尚有脊灰流行的国家旅游的人,有野生脊灰病毒所致疾病的社区或特定群体中的成员,经手处置的标本中可能含有脊灰病毒的检验人员,与野生脊灰病毒接触密切的医卫人员	未经免疫接种的成人,皮下注射2剂,间隔4周,第2剂后6~12月再予第3剂;如要求保护尚有4周时间,可予1剂IPV。免疫未臻完全的成人,应完成首期系列接种,即IPV3剂或先予脊灰疫苗口服(OPV)。已被中断的接种系列无须再给。以前作过一期预防系列现又处于高风险境地(如拟去疫区施行)的成人,应再给1剂IPV	理论上,妊妇不应接受IPV,如须立即取得防护,也可给予IPV	
狂犬病	灭活疫苗,HDCV,PCEC或RVA	高风险人群,包括管理动物者,经选择的实验室工作者和野外工作者,到狂犬病高风险地区旅行≥1个月者	暴露前预防:HDCV,PCEC,或RVA 1.0 mL 3剂,于第0,7,及第21或第28天肌肉注射	严重超敏反应史	暴露后需进一步注射。若与氯喹同用,则只能用肌肉注射途径

表 16-2

适用于成年人的免疫物质(续)

疾病	免疫物质	适应证	接种方案	主要的禁忌证和注意事项	备注
风疹	活病毒疫苗	无接种风疹疫苗史或血清测不出风疹特异性抗体的成人,尤其是育龄妇女;可能发生风疹爆发的机构(如医院、部队、学院)内的男性和女性。1957年以前出生者,除可能怀孕的妇女外,一般认为已有免疫力	1剂,皮下注射	妊娠,免疫力改变(如白血病、淋巴瘤、全身性恶性病、先天性免疫缺陷、免疫抑制疗法);计划接种前3~11个月内使用免疫球蛋白或其他血液制品,对新霉素有过敏性超敏反应。使用过血液制品不应是产后接种的禁忌证;血小板减少症(若注射了麻疹疫苗)	建议妇女在接种风疹疫苗后1个月内避免妊娠
天花	活痘苗病毒	接触正痘病毒的工作人员,公卫和医疗救助人员	以分叉针头皮内接种1剂,每10年强化1次,接触毒性正痘病毒的工作人员,可能须3年强化1次	曾有或现有湿疹或其他急性、慢性或剥脱性皮肤病;免疫抑制;妊娠;病人或家中密切接触者或个人接触;哺乳;1岁以下幼儿;对疫苗成分过敏等;但接触天花不是接种禁忌	接种的有些并发症可用VIG治疗。接触天花后3~4日接种仍有效,也许更长时间仍能预防发病或使病情减轻。严重不良反应罕见,但仍需关注,包括牛痘性湿疹、进行性种痘、心肌心包炎、自体接种、脑炎等。痘苗有传染性
破伤风	破伤风和白喉混合类毒素	所有成人	初次免疫需肌肉注射3剂:头两剂之间间隔4周,第3剂于第2剂之后6~12个月;每10年加强一次,若免疫程序被打断也无需重复	注射前1剂后出现神经系统超敏反应或严重的超敏反应	特别推荐伤后免疫(见正文),免疫后6周内出现Guillain-Barré综合征的人,尤其是以前接受过初次免疫程序的成人,在大多数情况下或许不应再接种
伤寒	Vi荚膜多糖菌苗, Ty21a减毒口服活菌苗	旅行到具有长期接触污染的食物或水的高风险地区者;可能需考虑给携带者的家人和密切接触者及与伤寒沙门菌打交道的实验室工作者应用	Vi多糖菌苗:一剂0.5 mL肌肉注射,每2年加强一次;口服菌苗:4剂,隔日,每5年加强一次	对前1剂产生严重的局部或全身反应。Ty21a菌苗不应用于免疫力改变者或接受抗微生物药者	效果仅50%~77%。预防经食物和水传播最重要

表 16-2

适用于成年人的免疫物质(续)

疾病	免疫物质	适应证	接种方案	主要的禁忌证和注意事项	备注
水痘	减毒水痘疫苗,OKA株	有水痘并发症高风险的人,包括与患者接触的卫生工作者,与儿童打交道者(如教师),在可能有水痘爆发的机构(如学校)工作者,育龄的非孕妇,国际旅行者;其他易感的成人和青春期少年接种亦甚必要	≥13岁者,0.5 mL 2剂,皮下注射,间隔4~8周	免疫功能受损者,妊娠,对疫苗组分产生变态反应;接种后6周避免应用水杨酸类	曾患水痘的成年人应认为有免疫力。健康人接种疫苗后即使出现皮疹,也不大可能将疫苗病毒传播给与之接触者。接种水痘疫苗的妇女在1个月内应避免妊娠
黄热病	减毒活疫苗(17D株)	生活于有黄热病存在的地区者或到这些地区旅行者	1剂;每10年加强1次	免疫功能受损者,有对鸡蛋过敏性变态反应史者,理论上孕妇应为禁忌;但风险高时也可以接种	

* 详细的论述,尤其是有关适应证、剂量、使用方式、副作用、不良反应和禁忌证,请见正文和厂家说明书。

每10年用混合类毒素(Td)加强一次。1957年和1957年以后出生的人都应接受过麻疹、流行性腮腺炎和风疹的免疫。对易感的少年和成人应进行水痘免疫。肺炎球菌疫苗每年一次的流感免疫接种适用于所有65岁及65岁以上的成人以及在这个年龄以下但因已患某些疾病而有并发传染病高风险的成年人。暴露于血液及血液制品的医疗卫生工作者应接受乙型肝炎疫苗。照顾患者而有合并流感的高风险者应每年接受流感疫苗。可能接触麻疹、流行性腮腺炎、风疹或水痘传染源的医疗卫生人员应接受针对这些疾病的免疫接种。

免疫减弱

有能损害其免疫系统的医学情况者,不应接受减毒活疫苗。这样的患者包括患免疫缺陷疾病、白血病、淋巴瘤、全身性恶性疾病者和因接受皮质激素、烷化剂、抗微生物药和放射治疗而免疫抑制者。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)者是为例外。无症状的患者应接受MMR疫苗。应认为MMR适用于有症状的感染HIV的患者,但严重的免疫减弱患者不应接受免疫。因为已存在效能增强的灭活脊髓灰质炎疫苗(IPV),所有已知感染HIV者均应接受IPV,而非接受OPV。至少3个月内未接受化学治疗的缓解期白血病患者,可以接受活病毒疫苗。皮质激素短程治疗(<2周),作用时间短的皮质激素小剂量或中等剂量隔日治疗,局部应用或肌腱注射,一般不是活疫苗接种的禁忌证。

免疫减弱的患者能接受灭活疫苗和类毒素,但这些制剂的效果可能降低。已知感染了HIV的患者应接受肺炎球菌菌苗,并每年接受流行性感冒疫苗接种。

妊娠

一般说,活疫苗不应用于孕妇,因为从理论上看人们担心这样的疫苗会对胎儿产生有害的作用。尚无文献证明孕妇接种MMR或水痘疫苗后出现显著的副作用,但是孕妇还是不应接受MMR,而且接受MMR或水痘疫苗的孕妇应分别等待3个月或1个月再怀孕。通常不应给孕妇接种脊髓灰质炎疫苗和黄热病疫苗,除非疾病的风险真实存在。破伤风-白喉混合类毒素接种特别适用于不适合接受破伤风主动免疫以预防新生儿破伤风的孕妇。最好在妊娠首3月后进行免疫接种。所有孕妇均应筛查乙型肝炎表面抗原。携带乙型肝炎表面抗原的孕母所生孩子应接受乙型肝炎疫苗和乙型肝炎免疫球蛋白。在流感季节处于妊娠中或末3月的孕妇应接受流感疫苗。

免疫生物制品各论

甲型肝炎

在美国有两种灭活甲型肝炎(第151章)疫苗可用,给2岁以上的人注射1剂任何一种灭活甲型肝炎疫苗,血清转化率均超过95%。疫苗注射后几乎在所有人中都能产生动物实验证明有保护作用的抗体水平。

灭活甲型肝炎疫苗的适应证是到甲型肝炎中度或高度流行的国家,主要是发展中国家旅行者。此外,生活于甲型肝炎流行率高的社区(5岁儿童中抗甲型肝炎抗体率为30%~40%)中的儿童应接受免疫接种。未能证明卫生工作者感染甲型肝炎的风险高于一般人群,因此卫生工作者并不需要常规免疫。虽然食品行业从业人员感染甲型肝炎的风险并不高于一般人群,但此人群中若出现甲型肝炎感染和疑似感染,其后果会导致大量的公共卫生调查,因此在某些情况下甲型肝炎疫苗接种是成本低而效益高的。2岁或2岁以上的儿童应接受甲型肝炎疫苗以控制以前感染率高的社区内出现疾病爆发,甲型肝炎疫苗也应考虑用于以前有中度感染水平的社区(5岁儿童中抗甲型肝炎血清阳性率为10%~25%)。1999年,免疫实践顾问委员会投票建议给住在1987—1997年间平均每年甲型肝炎发病率≥20/10万的州或国家的儿童普遍接种。剂量依年龄和制剂而异。所有免疫程序都要求在注射完第1剂至少6个月后接受第2剂。其中一种制剂允许在注第1剂后间隔18个月再注射第2剂。甲型肝炎疫苗不适用于2岁以下的儿童,因为没有足够的资料证明给2岁以下的儿童接种是安全的、有效的。

最常见副作用是注射处疼痛和压痛,虽然也偶有过较重不良反应报道,从时间过程上看似与疫苗接种有关,但其因果关系仍未肯定。

乙型肝炎

乙型肝炎(第151章)疫苗是第一种可以预防癌症的疫苗(据估计在美国每年有800人死于与乙型肝炎有关的肝癌,发展中国家比这还要高出很多倍),也能预防乙型肝炎的急性和慢性并发症(据说估计在美国每年有4000人死于肝硬变,250人死于暴发性肝病)。美国原来使用的乙型肝炎疫苗由来自人血浆的纯化灭活明矾吸附的22 nm的HBsAg颗粒构成,现在生产的乙型肝炎疫苗是将HBsAg的基因插入酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)而制成。乙型肝炎疫苗是第一种获得批准的用重组技术制造成的疫苗,注射3剂就能在90%以上的正常成人和95%以上的正常婴儿、儿童、少年中产生足够的抗体应答。剂量取决于制剂、年龄组以及基础的临床情况,可以查阅疫苗所附说明书以确定剂量。尚不知疫苗带来的免疫力能维持多久,但随访研究表明11年后接受疫苗免疫者仍无临床上明显的感染表现(即可检测出的病毒血症和临床疾病)。当前并不推荐进行加强注射。疫苗必须肌肉注射,最好注射到三角肌内。

乙型肝炎感染的高危成人,应接种乙型肝炎疫苗(表16-2)。因为目前的策略只强调给高风险人群使用乙型肝炎疫苗,此策略对乙型肝炎的发病率并未产生明显的影响,现在人们推荐实行全民接种。目前推荐的是在所有人群中普遍给婴儿接种乙型肝炎疫苗。所有以前未接种过疫苗的青春期少年都应接受免疫注射。建议对所有孕妇进行HBsAg普遍筛查,并给携带HBsAg的母亲所生婴儿注射3剂乙型肝炎免疫球蛋白。

主要的副作用是注射部位疼痛。曾报道注射后出现脱发者,但此种脱发极罕见,且通常为可逆性。对照研究未发现乙型肝炎疫苗能引起多发性硬化,也未发现多发性硬化病人因接种乙型肝炎疫苗而使病情加剧。无论是重组技术还是由血浆提取的疫苗,都无获致HIV感染的风险。

流感

每年一度的流感(第363章)疫苗接种适用于发生流感并发症风险高的成人:患慢性心肺疾病者,住在疗养所或其他慢性病关怀机构者,≥65岁者,前数年内需要定期医学随访和住院的患其他慢性病(如糖尿病、肾衰竭、血红蛋白病和免疫抑制)者,以及接受长期阿司匹林治疗的儿童。在流感季节(通常是从12月末到3月中)将处于妊娠中、末3月的妇女也应接种疫苗。此外,每年给照顾高风险患者的医务人员及这些患者家庭内的接触者接种流感疫苗,则流感传播给高风险患者的机会也会减少。所有50~64岁成人都应建议接种流感疫苗,以减少流感。为社区提

供基础服务的人和任何想要防止此症的人,都应考虑接种。

流感疫苗的效果各异,决定于寄主的情况如何及疫苗中的抗原是否与随后的流感季节中流行的病毒类型相匹配。当前的流感疫苗包含完整的或裂解的3个主要的流感病毒类型——A(H3N2)、A(H1N1)和B。只要疫苗与流行中的病毒类型匹配得好,在正常的健康成年人中疫苗的效果通常为70%~90%。但在监管老人中效果就低得多,常在20%~40%之间;但其保护接种者避免肺炎和死亡的效果似能达到60%~80%。理想的做法是:疫苗应在每年10月~11月这段时间内接种,虽然如果情况需要也可以早一些,在秋天就进行接种。如12月、1月有疫苗,应继续接种,因为很多人仍能由此得到保护。复习25个流感连续季节的情况证明:高峰作用要到1月或以后(21季)和2月或以后(15季)才会出现。

对鸡蛋产生过敏性变态反应者不应接受流感疫苗。最常见的副作用是注射部位疼痛。发热、全身不适和肌痛等可于接种后6~12小时开始出现,并持续1~2日,但此类反应多见于儿童第一次接受疫苗后。严重的变态反应罕见。如果说当前的流感疫苗能引起Guillain-Barré综合征,这种情况也极为罕见,每100万剂中只有一次。鼻腔喷入三价减毒流感活疫苗可能很快研制成功。

麻疹

1957年或1957年以后出生,未经医生确定曾患麻疹(第365章),又无实验室证据表明具有免疫力或曾接受适当免疫接种的人,都应接受麻疹免疫接种。1989年以前,适当的免疫接种法包括1岁生日时或以后接种1剂活疫苗。现在则推荐常规的2剂方案:12~15个月时接种第1剂,其保护效力为93%~98%,进入小学时接种第2剂。到2001年,所有从幼儿园到12年级的儿童应均接受第2剂。1岁生日时或以后接种过1剂活疫苗的成年人,大部分可认为已得到适当的免疫。但某些具有麻疹高风险的成人(如直接接触患者的医务人员、在校学生、国际旅行者)也应接受第2剂疫苗,尽管医生已诊断他们以前曾患麻疹或血清学检查表明他们有免疫力。即将出国旅行的人最好接受2剂疫苗或接受其他免疫措施。1957年以前出生的人通常都通过自然感染而获得免疫力,所以不需要接种疫苗,但如果他们被认为对麻疹易感则免疫接种并非禁忌证。

当一个机构内发生麻疹爆发,则所有未接受过两剂免疫接种或没有其他证据表明对麻疹有免疫力的人,都应进行免疫接种。麻疹疫苗通常与风疹疫苗和流行性腮腺炎疫苗一道注射(MMR疫苗),以保证获得对此3种疾病的免疫力。对这3种疾病中的一种或更多已有免疫力的人,也可以接受MMR疫苗,MMR免疫注射对他们不会产生有害作用。

理论上,麻疹疫苗对孕妇为禁忌,也不能用于患中等或严重发热性疾病者、免疫活性改变者,免疫功能减弱并不严重的HIV感染者除外。对鸡蛋产生过敏性反应者也可以接种,无需事先进行皮肤试验。

约5%~15%接种麻疹疫苗者中,接种5~12天内体温会升到39.4℃甚至更高,发热会持续1~2天。约5%的接种者会出现暂时的皮疹。曾报告MMR接种后出现血小板减少性紫癜者,但极罕见。注射第2剂麻疹疫苗后总的反应率大大低于注射第1剂后的反应率。据报告接种麻疹疫苗后脑病或脑炎的发生率低于本底率或预期率。

脑膜炎球菌多糖菌苗

现在有包含A、C、Y和W135血清型的四价脑膜炎球菌多糖菌苗可用。这些血清型约占美国脑膜炎球菌性疾病的50%(第312章,第313章)。在疾病流行时A和C血清型菌苗的有效率达85%~100%,文献证明其他血清型菌苗在成人中也有良好的诱导免疫力产生的效果。免疫力维持的时间不详,但对年长儿童和成人的保护作用可能至少保持3年。对学龄前儿童的保护作用维持时间可能较短。因为在美国脑膜炎球菌性感染的风险不高,所以不推荐常规接种脑膜炎球菌多糖菌苗。单剂脑膜炎球菌多糖菌苗接种适用于高风险的人。在上述菌苗包含的血清型的脑膜炎球菌局部流行时菌苗接种会是有用的。脑膜炎球菌多糖菌苗可用于那些将生活于脑膜炎球菌性疾病流行或高度流行地区的人,这样的地区如从毛里塔尼亚延伸到埃塞俄比亚的撒哈拉以南非洲"脑膜炎带"。

美国脑膜炎球菌病的发生率虽低,但居住在宿舍的大学一年级新生已发现比同年龄组的其他人感染风险较高。虽然在这些学生中,发病仍甚罕见,但应让父母和学生了解这种风险,他们要求接种,应予提供。

对首次接种时年龄在4岁以下的儿童而言,初次

免疫后2~3年应考虑再接种。对那些继续处于风险状态的青春期后期的少年和成人而言,接受第1剂菌苗后3~5年也可能需要考虑再接种。本菌苗主要的副作用是注射局部反应,反应会持续1~2天。

流行性腮腺炎

流行性腮腺炎(第368章)适用于所有人,尤其是在1周岁和这以后均未接受过流行性腮腺炎免疫,实验室检查又未能证明其对流行性腮腺炎有免疫力的男性。可以认为,1957年以前出生的人大部分因自然感染而对流行性腮腺炎具有免疫力,虽然流行性腮腺炎疫苗对于那些被认为对流行性腮腺炎易感的人也非禁忌。在临床试验中,1剂疫苗就能使90%的接受者产生血清转化。

流行性腮腺炎疫苗接种后副作用如发热、腮腺炎和变态反应征象等皆不常见。曾报道接种MMR者中出现血小板减少性紫癜,但极罕见。理论上,流行性腮腺炎疫苗忌用于孕妇,忌用于中等至严重的急性发热性疾病者和免疫功能改变者。流行性腮腺炎疫苗与麻疹疫苗一道接种时可用于无症状的HIV感染者,也可以考虑用于不伴严重免疫减弱的无症状性感染者。对鸡蛋产生变态反应者也可以接种流行性腮腺炎疫苗而无需进行皮肤试验(见前文麻疹疫苗部分)。

肺炎链球菌疫苗

肺炎链球菌疫苗由23型肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)的纯化多糖荚膜抗原组成,美国所见菌血症性疾病85%~90%皆在此范围内(第303章)。接种后2~3周内大部分成人,包括老人和酒精性肝硬变和糖尿病患者,体内的类型特异性抗体均升高2倍乃至更高。虽然血清学应答的结果已被人们普遍接受,至于疫苗在预防疾病方面的效果,却有各种各样差异极大的估计。在某些患者,如酒精性肝硬变或Hodgkin病患者中效果可能较差。有充分的证据表明,该疫苗在预防菌血症性肺炎链球菌性疾病方面的效果为60%,亦即每年减少50,000名患者。可是,关于在高风险人群中预防肺炎的效果,尚无明确的证据。无论如何,多数信息支持在高风险人群,包括所有≥65岁者中使用肺炎链球菌疫苗。要特别关注住院病人,在因肺炎球菌病而住院的患者中,约2/3在此前5年内曾以其他原因住过院。

初次菌苗接种5年以后免疫力会下降,所以此时应考虑给感染风险最高的成人(如无脾的患者)以及迅速失去抗体的患者(如肾病综合征和肾衰竭患者)进行加强免疫。在65岁以前接受过1剂肺炎链球菌菌苗,至今已过5年并超过65岁者应再次接受菌苗注射。

局部反应常见。接受菌苗者中出现严重局部反应或发热和周身不适等系统性反应者不足1%。严重的事件如变态反应很罕见。因为再接种者中严重反应罕见,所以那些以前接种史不详又有接种适应证的人,应接受菌苗免疫。

一种以7型多糖与蛋白载体共价相连的肺炎球菌结合疫苗已于2000年获准上市,并建议在儿童中普遍接种。但它比23价多糖疫苗的覆盖面显然要小,故9岁以后不再适用。

脊髓灰质炎

美国最后1例由脊髓灰质炎病毒野毒株引起的在本土感染的脊髓灰质炎(第373章,第452章)于1979年报道。2000年美国推荐一种全灭活脊灰疫苗(IPV)方案,以此取代口服减毒脊灰疫苗(OPV),后者虽在美国消灭了野生脊灰病毒,但在OPV接种者或其接触者中,每年平均约引起8例患病。现在美国只有IPV供应。但在世界大多数国家里,OPV仍在应用。已确定的目标是到2000年底,要在全世界消灭脊灰野生株,为此要做到3年中不再有野生病毒所致病例。从宣布这个目标的1988—2000年,全世界脊灰病例估计已减低99%。美国自1991年末,已未有过本土脊灰野毒株的传播。

考虑到美国接触野毒株的风险微乎其微,因此成人已无需常规作此预防接种。成人接种的主要指征是拟去有野株脊灰病毒流行的地区旅游。未接种过的成人应给予IPV。已有部分接种史的成人旅行者,应以IPV完成初期3剂强化。将要接触野株病毒的医卫人员,应取得对脊灰的免疫。

初期IPV系列共3剂。儿童入学时再给第4剂。IPV尚未有过严重副作用报道。

狂犬病

狂犬病(第454章)疫苗适用于给那些高风险人

员进行暴露前预防,这样的人包括与动物打交道者、选定的实验室工作者和野外工作者,以及到狂犬病始终威胁人们健康的地区旅行1个月以上者。暴露前免疫方案为:所有狂犬病疫苗均可于第0,7,及21或28天肌肉各注射1.0 mL;人二倍体细胞疫苗可于第0,7,及21或28天皮内注射0.1 mL。继续面临狂犬病风险的人,应每2年进行血清抗体检测及加强接种。暴露后治疗取决于以前接受疫苗的情况(第454章)。人狂犬病免疫球蛋白适用于以前未接受疫苗、而现在暴露于狂犬病威胁的人。

风疹

风疹(第366章)疫苗适用于1957年或1957年以后出生的易感的成人以及打算怀孕的任何年龄的妇女。在1岁生日时和这以后均未接受过风疹免疫,实验室检查又未能证明其对风疹有免疫力的人,都被认为对风疹敏感。许多人通过接受2剂MMR方案接受了2剂风疹疫苗。

易感妇女在能确定的受孕日期后3个月内接受了风疹疫苗,对她们进行了随访,结果未能发现她们所生孩子中有与先天性风疹综合征相符的畸形。但理论上,风疹对孕妇为禁忌,接受风疹疫苗接种者于接种3个月后才能怀孕。

风疹疫苗接种后仅敏感的个体才出现反应。敏感者中多至40%的人出现关节痛,通常见于外周小关节。症状明显的关节炎见于10%～20%的敏感者。关节症状通常于接种后1～3周开始出现,持续1天至3周。接种后出现的慢性复发性或持续性的关节症状极罕见,对照研究已证明此种事件在接种者中的发病率与非接种者中相似。其他不常见的不良反应包括一过性周围神经炎以及臂、腿疼痛。风疹疫苗以MMR的形式接种时偶见血小板减少性紫癜。风疹疫苗的禁忌证为中等到严重的急性发热性疾病以及免疫功能降低者。风疹疫苗与麻疹疫苗一道接种时可用于无症状的HIV感染者,也可以考虑用于不伴严重免疫减弱的无症状性感染。风疹疫苗是在人二倍体细胞中生长的,因此可以安全地用于对鸡蛋产生变态反应者。

破伤风和白喉

破伤风(第321章)类毒素免疫是最有效的免疫法之一,初次免疫后即能产生85%以上的保护。吸附类毒素优于液体制剂,因为吸附类毒素注射数剂后诱导的抗毒素保护水平维持时间较长。初次免疫接种包括3剂。7岁或7岁以上的人,破伤风类毒素皆应与白喉类毒素合用(第317章)。这就是破伤风-白喉混合类毒素(Td),其预防效果在85%以上。如果免疫程序中断,也不必重复注射。建议每10年加强一次。有一个容易记忆免疫程序安排的方法,那就是在每个十年期的中间(亦即在25岁、35岁等时)进行接种。ACP/IDSA成年人免疫工作组最近建议,如果一个成人已接受过初次免疫系列接种,在十几岁时和年轻时又接受过加强免疫,则50岁时再接受一次Td加强注射,就足以使以后的年月里体内能保持着保护性的抗体水平。

如果免疫状态不详者或未注射足3剂破伤风类毒素者身体受了伤,则无论伤口的情况是否严重都应接受1剂Td。Td也适用于以下情况:以前接受过3剂或3剂以上,现在出现一个干净的小伤口而且注射最后1剂后已过去10年,或伤口较脏或较大而且注射最后1剂后已过去5年。如果伤者未注射足3剂破伤风类毒素,而且伤口较大较脏,则应同时在另一部位注射破伤风免疫球蛋白。对Td的反应主要为局部炎症和低热。但破伤风类毒素很少引起Guillain-Barré综合征。

水痘

1995年3月,一种水痘减毒活疫苗(Oka株)获得批准。该疫苗能保护70%～90%的接种者,使之免患水痘,并使95%以上的接受者免患严重的水痘。该疫苗得到批准并被接种后,据报告每年有2%～4%以前血清已转化者出现突破性感染(breakthrough infection)。此类突破性感染一般较轻,皮疹数量不超过50个,而未接种者若患水痘则皮损达数百个。突破性疾病的发病率和严重性似乎不会随着接种后时间的推移而增加,这样的发现与初次接种后的长期保护作用是相符的。13岁及13岁以上的人要求接受2剂,中间间隔4周,这样可获得99%的血清转化率,此比率可与幼儿接种1剂后获得的血清转化率相比。

水痘疫苗可常规地用于所有的儿童。以前曾患水痘疾病者可认为已具有免疫力,不必接受免疫注射。尽管水痘病史为阴性或不明在儿童中就预示着该儿童对水痘易感,但许多水痘病史为阴性或不明的

成人却对水痘有免疫力。对成人进行血清学筛查在许多情况下是成本低而效果大的,只要鉴定出来的易感的成人能接受免疫注射。该疫苗忌用于免疫减弱者、对疫苗组分产生变态反应者以及孕妇。与美国使用的其他疫苗相比,水痘疫苗对温度更为敏感,必须保存于 -15℃或更低的温度条件下,这样其效能才得以保持。若疫苗于配制(reconstitution)后 30 分钟内不使用就应抛弃。

最常见的副作用是注射部位疼痛,据报道此种现象见于25% ~35% 13 岁及 13 岁以上的接种者。有报道 3% 此年龄组的接种者于注射第 1 剂后注射部位出现水痘样皮疹(中位数 2 个),1% 于注射第 2 剂后出现皮疹。也曾报告,5.5% 的接受免疫者于注射第 1 剂后出现非局部化的皮疹,0.9% 的接受免疫者于注射第 2 剂后出现非局部化的皮疹,中位数为 5 个。带状疱疹的发病率大大低于自然感染水痘后的预期值(第 367 章)。虽然有报道说在极罕见的情况下,出现的一些严重事件在时间上与接种有关,但其间的因果关系未能证实。疫苗病毒传播给接触者的情况极为罕见,这种情况似乎仅见于出现水痘样皮疹的接种者。

主要用于国际旅行者的疫苗

霍乱

目前美国唯一获准生产和销售霍乱疫苗的药厂已不再经营此业务。现在进出任何国家都不要求接种霍乱疫苗。对旅游者也不建议作此接种,因为霍乱疫苗所能提供的免疫时间短暂,作用也不完全(第 328 章)。

日本脑炎疫苗

日本脑炎(第 377 章)疫苗主要适用于到亚洲旅行的人,他们将在传播季节在地方性流行地区逗留 1 个月或 1 个月以上(尤其是如果旅行范围包括农村地区时)。在所有情况下,都应劝告旅行者采取个人防护措施以减少被蚊虫叮咬的机会。该疫苗预防临床疾病的效果似乎可达 80% ~91%。初次免疫程序包括 3 剂,于第 0,7 和 30 天各皮下注射 1 mL(表 16-2)。必要时可采用缩短的免疫程序:于第 0,7 和 14 日各皮下注射 1 剂。2 年后可加强注射 1 剂。理论上,该疫苗禁忌于孕妇,但若孕妇到有日本脑炎地方性流行的高风险地区旅行,则可以接受疫苗。局部反应常见,见于约 20% 的接种者;发热、头痛、寒战、恶心和腹部疼痛见于约 10% 的接种者。可出现迟发的荨麻疹 - 血管性水肿综合征,出现时间的中位数为首剂疫苗注射后 12 小时,最长可达第 2 剂疫苗注射后 2 周。疫苗使用后接种者应至少观察 30 分钟,在随后的 10 天内,还应留在容易获得医疗照顾的地区。

伤寒菌苗

Ty21a 减毒口服活菌苗和荚膜多糖菌苗(ViCPS),两种菌苗作用似不相上下(50% ~77%)。伤寒(第 324 章)菌苗主要适用于那些旅行者,他们所去地区长期暴露于污染食物和水的风险很高。伤寒菌苗的效果不算特别好;加强饮食和饮水卫生仍是最重要的预防措施。伤寒菌苗仍可考虑用于伤寒杆菌携带者的家庭接触者和其他密切接触者,以及与伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)打交道的实验室工作人员。对成人和 6 岁以上的儿童,上述两种菌苗均可应用。Ty21a 活菌苗为包有肠溶衣的胶囊制剂,每隔 1 日服 1 囊,共 4 剂。亦可给予 1 剂 ViCPS。减毒 Ty21a 活菌苗的保护效果能持续多长时间尚未明。建议对处于感染风险中的人每 5 年重复此种初次免疫程序。接受 ViCPS 疫苗的人,如仍有风险,应推荐强化剂。2 岁儿童也能用 ViCPS 疫苗。不良反应罕见。

黄热病

黄热病(第 375 章)现在仅见于南美洲和非洲。接种 1 剂 17D 株减毒活疫苗几乎对所有接种者都产生至少维持 10 年的保护作用。建议对处于风险中的人每 10 年加强免疫一次。副作用不常见。黄热病疫苗有一种罕见综合征:“发热性多脏器系统衰竭”(febrile multiple organ system failure)即亲多脏器病(viscerotropic disease)报道,死亡率高,主要见于老人。拟去黄热病流行区旅居的老人,是否接种黄热病疫苗,应该慎重,只有经过周密咨询后,才可进行。黄热病疫苗不应用于免疫减弱的人或对鸡蛋产生过敏性变态反应的人。理论上,黄热病疫苗对孕妇为禁忌,但若孕妇必须到高风险地区旅行则也可以接种。

疫苗在可能发生的恐怖袭击中的应用

炭疽

炭疽吸附疫苗(AVA)是由无荚膜株炭疽的无细胞滤液制备的,含有很多细胞产物包括保护性抗原。后者与细胞结合,并向宿主细胞转运致死因子和水肿因子。暴露前预防是在第0,2,4周和第6,12,18个月皮下注射各1剂共6剂,以后每年强化一次。较早类型的疫苗对皮肤炭疽的保护功效是92.5%。动物模型提示对吸入炭疽亦有效。可能在工作中接触到高浓度炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)或很可能在活动中产生气溶胶的人,应作暴露前接种。暴露后预防除接种疫苗外,还可给予抗生素(第333章)。应在第3剂疫苗接种后持续应用抗生素7~14日。最常见的不良反应是局部反应如皮下小结,估计是含铝佐剂在皮下组织中沉积所致。

天花

天花疫苗是用痘苗病毒(vaccinia virus),它是一种正痘病毒(orthopox virus),不同于天花(variola)和牛痘病毒(cowpox viruses),但对天花有交叉保护作用。在自然传播和实验室污染都被成功消除后,现知天花病毒只存放在两处,即美国佐治亚州亚特兰大市的疾病控制和预防中心,俄国新西伯利亚(Novosibirsk)科利佐沃(Koltsovo)病毒与生物技术研究中心。有人认为前苏联曾从事利用天花病毒为武器的工作,苏联的解体,有些科学家可能把病毒交给其他国家或恐怖主义集团,因而有可能以天花来进行恐怖袭击。天花疫苗以分叉针头正确接种,收效几达100%。暴露后3~4天内(甚至更长)接种,也能防止疾病的发生或使之减轻。皮肤一般无需特殊准备。如用乙醇清洁皮肤,应待皮肤干燥后再予接种,以免使疫苗灭活。针头与皮肤垂直,初种快刺3次,复种15次,适当用力使刺后15~20秒内有痕量血液出现。初次接种的人,接种处3~4日应发红、发痒,出现有红晕的大疱,并在7~11日转为脓疱。约于第3周结痂。最常见的不良反应是发热。其他较重并发症有种痘后湿疹(eczema vaccinatum)(有湿疹或其他剥脱性皮炎发生的局部或播散性种痘感染);坏死性牛痘(vaccinia necrosum)(见于免疫功能减低者);自体接种(特别是眼部,可致角膜炎和瘢化);泛发性牛痘;心包心肌炎;脑炎等。接种牛痘致死的风险,估计每百万初种者中约有1例。作正痘病毒研究的人,应作预防接种。为了提高对天花袭击的准备,拟从事公卫和医疗快速反应工作的人,常应作此接种。免疫持续时间不详。继续处于风险中的人,应建议至少10年复种一次。禁忌证是有湿疹或其他慢性或剥脱性皮肤病存在或病史,患者或家中亲密接触者(或其他接触者)中有免疫抑制或妊娠者。1岁以下幼儿、哺乳中或对疫苗成分过敏的人,不应接种。由于已有接种后心脏病发作的报道,因此已有缺血性或其他严重心脏病或为缺血性心脏病发生的高危病人,接种皆须推迟(www.cdc.gov/smallpox)。但与天花接触,不构成禁忌。万一有天花进入社区,应对所有暴露者及其密切接触者进行接种,以防进一步播散;还要通过逐个分析评估,提出覆盖面更广的接种建议。

其他因素

其他被认为可能成为生物恐怖主义威胁的微生物和产物的有鼠疫(第321章)和肉毒杆菌毒素(第320章)。美国曾有过一种灭活全细胞鼠疫疫苗,用于因职业原因而面临风险者,已不再生产。此疫苗对腺鼠疫(bubonic plague)似有效,但动物试验提示对肺鼠疫功效甚差。目前对利用鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)的生物恐怖袭击,这类疫苗不被认为是主要应对内容。

肉毒毒素(botulinum toxin)所致中毒可用三价抗毒素治疗,美国疾控中心(CDC)有此物备案。接触该毒素的高危实验室工作人员,还可向CDC申请一种实验性五价肉毒类毒素。但对一般群众,无需也不便进行暴露前接种。

其他疫苗

还有很多疫苗,可在某些情况下应用,包括预防结核病(第341章)的卡介苗(bacille Calmette-Guérin

vaccin),但在美国应用有限。医卫人员是否接种卡介苗,须因人制宜,主要根据:(1)结核病人中感染对异烟肼和利福平耐药的结核分枝杆菌百分数较高;(2)有可能向医卫人员传播耐药结核菌株并在以后引起感染;(3)虽已实施结核感染的全面控制,但尚未成功。

今后展望

很多疫苗目前虽未面市,但已在开发中,今后可望获准投放。对脑膜炎球菌结合疫苗,成人用无细胞百日咳疫苗和 HIV 疫苗,现已或计划进行广泛试验。

推荐阅读

ACP Task Force on Adult Immunization and Infectious Diseases Society of America. Guide for Adult Immunization. 3rd ed. Philadelphia. American College of Physicians, 1994, pp 1-218.
一本杰出的指南书,涉及成人免疫的所有方面。是从事成年人医疗保健(包括初级、二级和三级医疗保健)的医生的必读书(将于 2002 年修订再版)。

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.
美国疾病控制和预防中心免疫工作专家委员会建议,包括可由疫苗预防的疾病、疫苗、适应证、接种方案和不良反应等。以《建议与报告》发表在权威的《发病率与死亡率周报》即 MMWR 上。检索:www.cdc.gov/nip.

Centers for Disease Control and Prevention: General Recommendations of Immunization Practice (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). Morb Mortal Wkly Rep MMWR, 2002, 51(RR-2): 1-33.
有关免疫接种方法、注意事项、禁忌证和不良反应的全面评述,并有联邦损伤赔偿和记录保存方面的法律信息。

Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel.
有关国际旅行预防接种要求和建议方面的全面指南,此书每 1~2 年修订一次。在线检索:www.cdc.gov/travel. 硬拷贝可向公卫基金会索取(1-877-252-1200),亦可网上申请:http://bookstore.phf.org.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program. Morb Mortal Wkly Rep MMWR, 2003, 52 (Dispatch): 1-16.
有关提高对以天花进行生物恐怖袭击的准备的最新建议。

Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Recommended Adult Immunization Schedule—United States, 2002-2003. Morb Mortal Wkly Rep MMWR, 2002, 51: 904-908.
2002—2003 年美国成人预防接种方案,包括两部分:(1)按年龄组提出的接种建议;(2)按内在医疗情况提出的接种建议。

Committee on Infectious Diseases, American Academy Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2000.
美国儿科学会传染病委员会每 2~3 年推出一版的"红皮书",全面介绍儿童和少年预防接种及其他有关传染病的预防、控制和治疗等问题。

National Immunization Program (NIP), Centers for Disease Control and prevention.
NIP 已开通免费电话,用以回答来自普通公众和医师的问题:1-800-232-25522(英语),1-800-232-0233(西班牙语)。也可以通过电子信箱 nipinfo@cdc.gov 或 NIP 网站 www.cdc.gov/nip 向 NIP 提问。

(王贵才,郑伯承 译;曾汉英,宁敏宁 校)

第17章
酗酒和酒精依赖性

Patrick G. O'Connor

定义

现有各种不同的术语,用来描述与饮酒过多相关的医学、精神、行为和社会问题(**饮酒问题**)。**酒精中毒**(alcoholism)也许是描述有饮酒问题的病人应用最广泛的术语。为了给酒精中毒(醇中毒,酒中毒)作出更准确的界定,美国国家酒精中毒和药物依赖性委员会和美国致瘾药物协会召集的由23位专家组成的专家组,为酒精中毒提出的定义,指出这是一种"原发性慢性病,具有遗传性社会心理和环境因素……常发展为致死性……特征为对饮酒的控制障碍,对作为药物的乙醇陷于完全不可自拔的状态,饮酒不顾后果,思维扭曲,最突出的是否定……"。由于酒精中毒含义极广,因此在界定整个饮酒问题范畴时可能也不尽准确。

拒酒者(abstainer)是指不饮酒的人。**中度饮酒**(moderate drinking)按美国酗酒和酒精中毒研究所给出的定义是成人每日平均饮酒量使其发生饮酒问题的风险甚低的状态。有些流行病学证据提示中度饮酒因能减低心血管病风险,可能对健康有益(第47章)。但是获得这种效益的饮酒量可能是很低的(如每日饮酒1标准杯以下)。

风险饮酒(at-risk drinking)是指饮酒量已对健康构成风险(表17-1)。这类饮酒行为已由流行病学调查确定,即当饮酒量达到某些阈界水平时,就会伴有特定健康问题的风险增加。65岁以下男子的风险饮酒定义,与各年龄妇女不同,因为妇女一般体重和对酒精的代谢速率都较低,65岁以上男子的定义则与妇女相同,因为与年龄相关的饮酒问题风险增加,部分是由于老人体内酒精代谢的改变。**社交饮酒**(binge drinking)是阵发性大量饮酒,男子每次饮酒5标准杯以上,妇女4标准杯以上。按1标准杯(one standard drink)含纯酒精12 g,相当于5英两葡萄酒中所含酒精量,或啤酒12英两,90度标准酒精1.5英两。**问题饮酒**(problem drinking)为可使病人发生问题(医疗、精神、行为或社会——饮酒问题)的饮酒量。

酗酒(alcohol abuse)和**酒精依赖性**(alcohol dependence)都是饮酒障碍,按《**精神障碍诊断和统计手册**》第4版给出的定义,须有特定社会或临床现象存在(表17-1)。**酗酒**包括表示社会功能障碍或在高危情况下(如开车时)饮酒的情况。**酒精依赖性**包括由此引起的社会后果,并有与依赖性相关的生理表现(如耐受性、失控),虽已发生身心问题而仍饮酒不辍。区分酗酒与酒精依赖性极为重要,因为对酒精依赖性一般都须给予更严峻的治疗。

流行病学

据美国全国调查,64%美国成年人报道用酒精饮料(白酒、葡萄酒或啤酒),36%报道从不饮酒或已戒酒。饮酒者中很多有过因饮酒而发生的问题。据估算,美国社会为治疗饮酒障碍(alcohol use disorders)和补偿(饮酒相关的经济损害)每年耗资达1000亿美元。饮酒过多在美国已成为抽烟和肥胖之后居第3位的可预防性主要致死原因。美国每年死于饮酒障碍的人数在10万以上。

据群体性流行病学研究,在普通居民中,饮酒障碍是发生最多的行为及精神障碍。美国在一般居民中的流行病学调查证实:酗酒和酒精依赖性的流行率估计在7.4%~9.7%之间。生平有过酗酒和依赖性的流行率更高。男子的阈界和依赖性虽都较高,但以常规诊断调查方法发现符合酗酒和依赖性条件的至少仍比女子高出2倍以上。虽然有些社会人口特征

表 17-1

饮酒类型的术语和判断标准

饮酒风险
65 岁以下男子：每周饮酒 >14 标准杯[①]，或每次 >4 标准杯
65 岁以上男子和所有妇女：每周饮酒 >7 标准杯，或每次 >3 标准杯
酗酒
饮酒调适不良引起明显临床障碍或忧伤，12 个月内有一次以上下述情况：
未能完成个人担负的工作、学校或家庭职责
一再在危险情况下饮酒
与饮酒有关的法律问题
虽已发生饮酒有关的社会或人际问题而仍继续饮酒
表现症状从未达到酒精依赖性标准
酒精依赖性
饮酒调适不良引起明显障碍或忧伤，12 个月内发生过以下情况 3 次以上：
耐受性（饮酒量增加或同量的酒引起的反应减低）
停酒（有脱瘾症状或饮酒以缓解或避免症状）
以比预计更长的时间喝下更大量的酒
一直希望戒酒或控制饮酒，或虽经尝试但未成功
大量时间消耗在找酒、饮酒或从酒后恢复上
因饮酒而放弃或减少重要社会联系、职业或娱乐
明知饮酒所致身心问题仍不能停饮

① 每 1 标准杯含纯酒精 12 g，参见正文。

(sociodemographic features)如年轻、收入低、教育水平低等，与发生问题饮酒的风险增高有关，但饮酒障碍是一个遍及社会人口各群体的问题，因此所有人都应仔细筛检。那种认为酒精依赖者多见于穷街陋巷的下里巴人的说法实不可信，偶或有之而不是一般规律。

饮酒障碍在医疗保健部门大多比普通居民中多见，因为饮酒问题常会导致寻医问药。在一般门诊和住院病人中，酗酒和依赖性的流行率估计在15% ~ 40%之间。这些数据强烈说明对所有病人筛检饮酒障碍的必要性。

病理生理

酒精饮料中有效成分为乙醇（别名酒精），有镇静和安眠作用。酒精在胃和肠道中迅速吸收入血。酒精代谢主要依靠乙醇脱氢酶（alcohol dehydrogenase），由于女性胃中此酶水平较低，因此她们经受的血液酒精浓度比每公斤体重饮用类似酒量的男子要高。酒精吸收还受其他因素的影响，如胃中有无食物和饮酒快慢。酒精在肝中代谢，转化为乙醛（acetaldehyde）和乙酸（acetate）（图 17-1）。代谢虽与体重成正比，但酒精如何代谢，还受其他不同因素的影响。有相当一部分亚洲人由于遗传变异，使得一个醛基发生改变，产生的乙醛脱氢同工酶，引起"酒精潮红反应"（alcohol flush reaction），包括颜面潮红、发热感、心动过速和血压减低等。

在脑中酒精似能影响多种受体，像 γ－氨基丁酸（GABA）、N－甲酰－D－天冬氨酸和阿片样受体等，估计都会受到酒精与脑相互作用的影响。据认为，"强化"（reinforcement）和"细胞调适"（cellular adaptation）现象，至少在一定程度上影响酒精依赖性行为。已知乙醇是能被强化的，因为戒酒和饮酒本身，

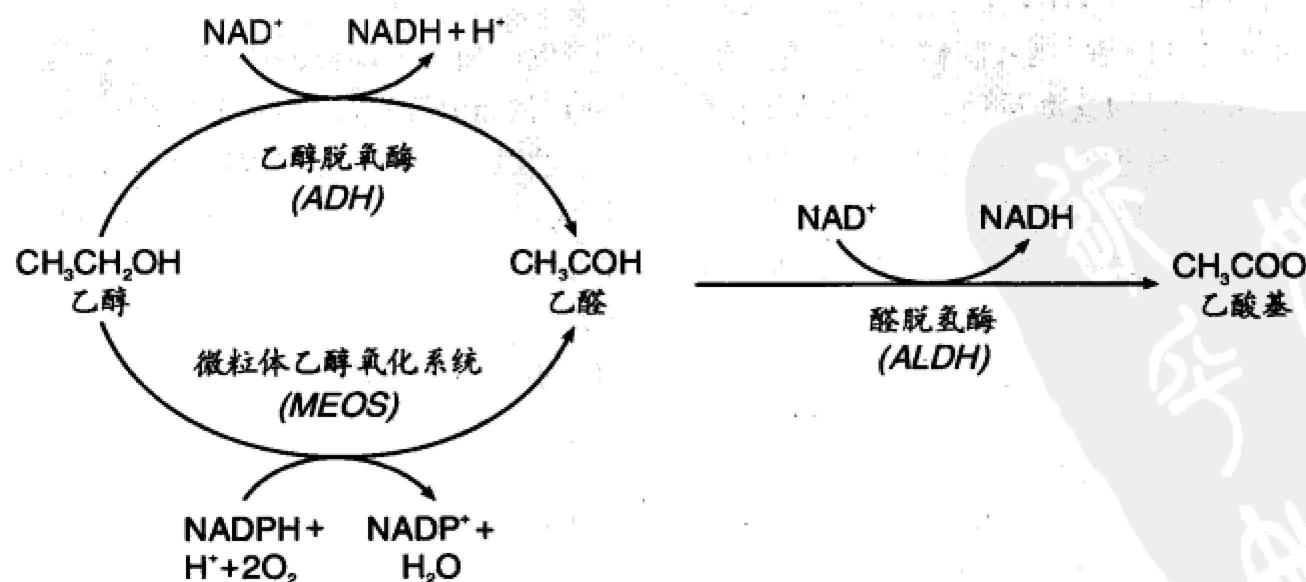


图 17-1 乙醇代谢。低至中量乙醇时以乙醇脱氢酶（ADH）为主。长期接触高水平乙醇和某些药物诱导微粒体乙醇氧化系统（MEOS）。乙醛脱氢酶（ALDH）抑制（由于遗传或药物诱导）可使乙醛聚集。

（NAD = 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸即辅酶Ⅰ；NADH 为其还原型；NADP = 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸即辅酶Ⅱ；NADPH 为其还原型。——译者）

都会更加助长饮酒。长期接触乙醇,有些神经元似能对此发生调适,即调整它们对正常作用的反应。估计耐受现象就是这种调适引起的,患者需要喝更多的酒才能达到预期的效果。对乙醇的不同作用虽已了解很多,但乙醇可能作用于不同的脑受体,尚未发现单一的受体部位。多种神经精神障碍都与长期饮酒有关,如短期记忆障碍、认知功能失常、知觉障碍等。

虽然脑是乙醇的主要作用目标,但还有很多组织在乙醇对人体的病理影响中也能起到重大作用,其中对肝的直接毒性作用,可能是急性和慢性饮酒时的最重要后果(第155章)。已发现多种组织学改变,从炎症到瘢痕化和硬变。由于产生的病理生理影响,估计包括直接释出毒素和产生自由基,并可与肝蛋白、脂类和DNA发生负面相互作用。乙醇对心脏和心血管系统也有相当的负面影响。对心肌细胞的直接作用,常致心力衰竭(第73章),长期大量饮酒被认为是高血压的重大原因(第63章)。其他可能受到乙醇明显直接毒性作用的脏器系统还有胃肠道(食管、胃等)、免疫系统(如骨髓、免疫细胞功能)和内分泌系统(如胰、性腺)等。

临床表现

酒精有多种特异性急性和慢性作用。急性作用最常见的是酒精中毒和酒精戒断。慢性作用几乎涉及所有脏器系统。

急性作用

酒精中毒

酒精进入血流后,迅速穿过血脑屏障(blood-brain barrier)。酒精中毒的临床表现,与血中乙醇水平相关。长期接触乙醇的人,由于耐受性,对给定乙醇水平产生的反应,一般不像未长期接触乙醇者那样重。未发生耐受性者一般是在血中乙醇水平达到(20~100)mg/dL时发生轻度酒精中毒症状,包括欣快感、轻度肌肉运动失调和轻度认知障碍。血中乙醇浓度更高[(100~200)mg/dL]时,神经功能失常更为明显,意识障碍、运动失调和反应时间延长等更为加重。血中乙醇浓度达此范围的人,可出现明显中毒征象,口齿不清,共济失调。随着血中乙醇水平的增高,这些影响还会发展加剧,出现木僵和昏迷,乙醇水平达到或超过400 mg/dL时,可致死亡,特别是对乙醇作用未发生耐受性的人。呼吸抑制和血压下降,是血中乙醇水平极高时的通常致死原因。

酒精戒断综合征

减少或完全停止饮酒,可致酒精戒断即脱瘾(alcohol withdrawal)现象。症状轻重差异甚大。很多人戒酒时未来求医,有些人则因反应剧烈而需住院。由于乙醇是中枢神经系统(CNS)抑制剂,因此戒酒时的人体自然反应是陷于神经兴奋亢进状态。估计出现这种状态是由于神经系统调适机制失去乙醇的约束,致有多种神经体液物质释出,包括去甲肾上腺素(norepinephrine)等。此外,长期接触乙醇,还可使GABA受体数量减少,功能障碍。

戒酒症状包括动作过多所致心动过速和出汗。还可发生震颤、焦虑和失眠。戒酒反应更剧烈时,可致恶心呕吐,亦使代谢紊乱更为加剧。感觉异常如幻视幻听和精神运动性激越等,都是中至重度戒酒的常见反应。癫痫大发作也是戒酒时常见征象,但在急性戒酒期后,一般无需治疗。

酒精戒断综合征的时间过程和表现症状不一,整个症状期一两天到几天不等(图17-2)。震颤一般是最早出现的征象,末次饮酒后48小时内即可发生。震颤和运动亢进通常在24~48小时内到达高峰。轻度震颤一般只见于手,更重时则可累及全身,而使各种基本运动功能大受影响。感觉异常一般在末次饮酒后24~36小时内开始,不出数日即可消失。戒酒性癫痫发作一般为强直-阵挛性发作,常于减少饮酒量后12~24小时内发生,但以后也可出现。

酒精戒断综合征的最严重表现是震颤性谵妄(delirium tremens),表现为定向障碍、精神错乱、幻觉、

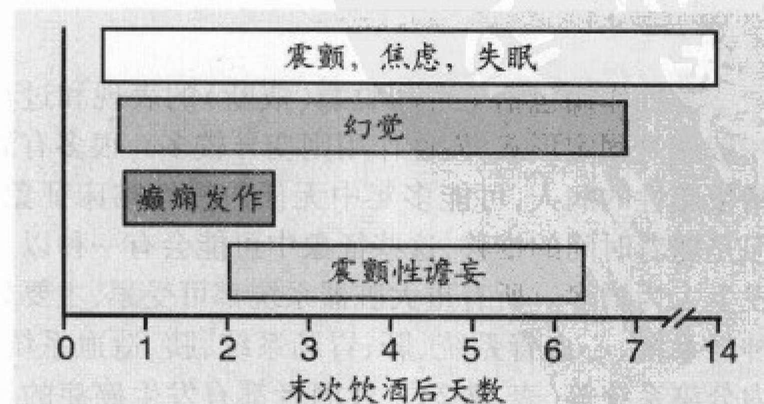


图17-2 酒精脱瘾的时间过程。

表 17-2

乙醇相关并发症

系统(问题)	并发症
神经系统	中毒
	脱瘾
	认知障碍
	小脑变性
	末梢神经病
心血管系统	心律失常
	慢性心肌病
	高血压
肝	脂肪肝
	酒精性肝炎
	肝硬化
消化道	
食管	慢性炎症
	恶变
	贲门黏膜撕裂综合征
	食管静脉曲张
胃	消化性溃疡
	胃炎
胰	急性胰腺炎
	慢性胰腺炎
其他医疗问题	癌症:口腔,口咽,食管
	肝脏肿瘤
	肺炎
	结核病
精神性	抑郁
	焦虑
	自杀
行为和社会心理	外伤
	暴力
	犯罪
	虐待儿童或伴侣
	抽烟,其他药物滥用
	失业
	法律问题

出汗、发热、心动过速等。一般在戒断后 2 ~ 4 日发生,最严重时可致死亡。

慢性作用

急性作用包括中毒和脱瘾(戒断)的表现和过程一般都是固定形式,慢性作用则变异较多。很多有酒精依赖性的病人,可能多年中无任何慢性临床征象。但是随着时间的推移,这些征象中可能会有一种以上发生大为增多。所有重大脏器系统都可受累,主要如神经系统、心血管系统、肝、胃肠系统、胰、造血系统、内分泌系统等(表 17-2)。饮酒者都有发生癌症的风险,包括头颈、食管和肝癌等(第 136 章,第 197 章,第 202 章)。饮酒过多还常引起一些明显的精神和社会问题,可能比直接医学效应更常见也更严重,特别是在问题饮酒的较早期。

神经系统

除了中毒和脱瘾的急性神经症候外,乙醇还有重大的慢性神经效应。约 1000 万美国人能查出长期饮酒所致神经系统障碍。发生这些障碍的个人差异很大,与遗传、环境、社会人口特征和性别等有关,但这些因素相对作用的大小则仍未明了。对 CNS 的主要影响是认知障碍。患者可有轻至中度短或长期记忆问题,也可能发生类似 Alzheimer 病的严重痴呆(第 433 章)。这些问题在多大程度上与乙醇的直接毒性影响有关,还是乙醇相关性营养缺乏的影响所致,仍待澄清(第 458 章)。维生素如维生素 B_1 缺乏可能对促成酒精性痴呆和严重认知功能失常(如 Korsakoff 型综合征时表现)起到主导作用。乙醇还能引起一种多神经病,表现如感觉异常、麻木、软弱、慢性疼痛等(第 458 章,第 467 章)。像 CNS 一样,乙醇对末梢神经系统的影响,估计也是乙醇的毒性和营养缺乏共同造成的。少数(<1%)酒精依赖性病人可能发生中线小脑变性(midline cerebellar degeneration),以步态不稳出现。

心血管系统

慢性饮酒最常见的心血管系统并发症是心肌病、高血压和室上性心律失常。酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy)(第 73 章)的临床表现可与其他病因性心衰相似(第 55 章)。在西方国家,这是非缺血性心肌病的最常见病因,约占病例数的 45%。像其他这些病因一样,酒精性心肌病常规心衰治疗亦可收效(第 56 章)。戒酒可使一些病人的心肌病明显改善。饮酒量增加,还与收缩期或舒张期高血压时的血压增高有关(第 63 章)。与慢性饮酒有关的最常见心律失常是心房颤动和室上性心动过速,常发生在急性中毒和戒酒时(第 59 章)。但由酒精诱发的心律失常患病率现仍未详。酒精性心肌病亦可伴有心律失常,特别是室性心律失常。

肝

酗酒是美国人肝脏发病和死亡的主要病因。估计美国已知酒精性肝病患者在 200 万以上。诱发早

期肝病的因素包括饮酒量和经历时间、性别(女性为甚)和营养不良。临床表现包括急性脂肪肝、酒精性肝炎和肝硬化(第155章)。与饮酒相关的脂肪肝可无症状,或有非特异性腹部不适,戒酒后一般皆可好转。酒精性肝炎可无症状,因肝酶检测异常而发现,亦可为一急性发作,而有腹痛、恶心、呕吐和发热等症候。酒精性肝炎病人血中天冬氨酸转氨酶水平增高尤甚,γ-谷酰转移酶水平亦高。戒酒后,酒精性肝炎一般都能好转。

与酒精有关的肝硬化是美国的主要死亡病因(第156章)。患者虽常无症状,但至较晚期亦可有各种症状和体征,包括黄疸、腹水和凝血病等。肝硬化还可因食管静脉曲张而发生消化道出血(第133章)。肝移植治疗酒精性肝硬化虽尚有某些争议,但很多人认为体质确已恢复的病人,是肝移植的良好候选人(第157章)。

消化道疾病

慢性饮酒与多种食管病变有关,包括食管静脉曲张、Mallory-Weiss 撕裂、食管鳞状细胞癌等。既抽烟又嗜酒的人,鳞癌风险更大(第136章)。有这些问题的病人,可有咽下困难、胸痛、消化道出血和体重减轻等症候。急性酒精性胃炎一般表现为腹部不适和恶心、呕吐(第137章)。

胰

已有酒精依赖性的病人,发生胰腺炎的风险约为常人的4倍。饮酒量和持续时间以及胰腺炎病史,对今后发作都有预测作用。急性酒精性胰腺炎可有剧烈腹痛、恶心、呕吐、发热和血压下降等出现,可能危及生命(第145章)。从急性胰腺炎恢复的病人,可能发生慢性胰腺炎,表现为慢性腹痛、吸收不良、体重减轻、营养不良等。

造血系统

慢性酒精病患者中常见的贫血,可能是多因素造成的(如失血、营养缺乏、肝病和脾功能亢进影响等)。对部分酒精依赖性住院病人所作的研究表明:贫血患病率约10%~60%。Mallory-Weiss 撕裂(第136章)、酒精性胃炎(第137章)及食管静脉曲张所致消化道出血,可能是造成贫血的关键因素,很多病人以后发生铁缺乏。膳食性叶酸缺乏可能伴有巨幼红细胞性贫血(megaloblastic anemia)(第174章)。乙醇对骨髓还有直接毒性作用,可致铁粒幼红细胞性贫血(sideroblastic anemia),戒酒后即可恢复(第173章)。乙醇能抑制巨核细胞生成,致使血小板减少,临床可有淤点或出血(第162章);血小板减少对戒酒特别敏感,停止饮酒后5~7日内,血小板计数一般即可反弹或恢复正常。乙醇似还能直接干扰血小板功能。乙醇相关性免疫功能失常表现如白细胞生成和功能减低,体重及细胞免疫紊乱等,可以解释酒精依赖性者何以发生感染性疾病(如肺炎和结核)的风险增加。与肝硬化偕发的脾功能亢进(hypersplenism),可能也与这些病人发生严重感染的风险增加有关(第156章,第164章)。

恶性损害

饮酒已发现与上消化道、呼吸道和肝脏恶性损害有关。饮酒与食管鳞状细胞癌(第136章)和头颈部鳞癌有关(第197章)。酗酒和嗜烟并举似有协同作用。单独大量饮酒或大量抽烟的人,发生口咽癌的概率约比常人增加6~7倍,而两项危险因素皆备时,约比常人增加40倍。已有酒精性肝病的人,如尚有乙型或丙型肝炎史,发生肝细胞癌的风险增高尤甚(第202章)。

长期饮酒还与乳腺癌(第204章)、前列腺癌(第207章)、胰腺癌(第201章)、宫颈癌(第205章)、肺癌(第198章)、结肠癌(第200章)等有关。每日饮酒1~2标准杯以上的妇女,发生乳腺癌的风险可能增长1.5倍以上。何以如此,可能与激素机制和乙醇的直接致癌作用有关。宫颈癌与酒精依赖性的联系,可能为酒精相关性高风险性行为所致,据信这些行为能使宫颈癌的风险增加。

其他医疗问题

痛风(gout)与酗酒有关,引起痛风发作的血清尿酸水平比非嗜酒者低(第288章)。通常在一次社交性狂饮后发生的酒精性酮症中毒(alcoholic ketoacidosis)(第113章),表现为恶心、呕吐、腹痛和容积匮乏等。酮症酸中毒时血糖一般正常或减低。甲状腺功能轻度或非特异性改变,特别是发生在已有肝病的患者时,可能是反映对促甲状腺素(TSH)的清除失常,或为循环

中雌激素水平增高的影响(第239章)。不育和月经不调都可与长期饮酒有关,也许是由于乙醇所致下丘脑-垂体功能失常、性腺毒性反应和肝脏对循环中激素的代谢障碍等原因(第250章)。有肝硬化的酗酒男子中,很多都有性腺功能减退(第247章)。乙醇依赖性还可使牙周病发生增多(第467章),还与一些皮肤改变如蜘蛛痣(spider angioma)(图148-1)有关,卫生状况不良的病人可致皮肤感染。

精神问题

有酒精问题的病人中,有精神症状和病态(第426章)的极为常见。约40%有焦虑性障碍;情感性障碍的患病率约30%;有反社会人格性障碍的,也比常人为多。这些精神障碍在大量饮酒和戒酒时发生更多。因此凡有饮酒性障碍的病人,都应注意筛检精神障碍,而对内在精神障碍的有效治疗,也能使饮酒行为有所改善。

其他行为和精神问题

酒精往往是家庭暴行、外伤、机动车事故和烧伤的内在原因(第15章,第108章)。以外伤前来就诊的病人,应注意了解饮酒情况。抽烟(第14章)和其他药物滥用情况(第30章),有酒精问题的人也比常人为多。

诊断

全面了解饮酒问题所达程度,病史、体检和实验室检查等资料皆不可少(表17-3)。

病史

了解饮酒病史的4个步骤,包括对饮酒情况的全面问询和对酒精相关问题的深入评估。

第1步:了解现在和过去饮酒情况

只要一个问题:“您现在或以前喝过酒吗?”就能很快确定病人不是终生禁酒者,需作进一步筛检。对此问题作出肯定回答的病人应继续下面3步检查。作出否定回答的人可列入终生禁酒类,无需深入追问,除非以后他们的回答又发生了改变。重要的是了解现在和过去饮酒情况,因为很多符合终生酒精依赖性条件的病人,由于现正恢复中,因此回答当前饮酒情况时为“否”,如未特加关问,就可能遗漏重要的过去饮酒史。

第2步:深入了解饮酒量和饮酒频度

常规提问包括“喝哪种类型的酒(啤酒、葡萄酒、烈酒)?”很多病人不把喝啤酒或葡萄酒看作“饮酒”。酒量应以通常饮量为准,“您在日常饮酒时一般要喝多少?”,还应追问酒量范围:“喝过比常量更多的酒吗? 那是多少?”后面这个问题对确定逢场作戏式的“闹酒”时,特别重要。了解酒量,很易发现问题饮酒。了解饮酒频度如“经常饮酒吗?”有助于区分每日和非每日饮酒。社交性饮酒者虽只在周末饮酒,不是每天饮酒,却常发生明显的饮酒问题。第二步的主要目标是全面了解当前饮酒情况的特征,以及生平饮酒频度和酒量。

第3步:采用规范筛检方式

检查酗酒和依赖性,已推出很多规范问卷。两份在医疗情况下应用和评估最广的问卷,是CAGE问卷和AUDIT问卷,前者是指问卷中的4个关键词:Cut-down(戒酒),Annoyed(令人生烦),Guilty(犯罪感),Eye opener(睁眼酒)(表17-3);后者是饮酒性障碍鉴定试验(Alcohol Use Disorder Identification test)。CAGE问卷包括4个问题,每个肯定回答各记1分。注意每道CAGE问题都是指是否“从未有过”(ever)而言的,按规定,这份问卷意在了解生平饮酒情况,而不是区分生平问题是否当前问题。CAGE筛检酗酒和依赖性,如以2为切分点,则检测的敏感度为43%~94%,特异性70%~97%。

AUDIT的10个问题,覆盖饮酒量和频度、饮酒行为、不良精神症状以及饮酒相关问题等内容。这是世界卫生组织(WHO)为鉴定“危险”(如涉及风险)饮酒和“有害”(如饮酒造成的身心损害)饮酒而推出的问卷。与CAGE问卷不同,AUDIT问卷侧重在近期(去年到现在)饮酒行为。每题0~4分(总分0~40分),总分8即可认为阳性结果。

第4步:可疑或已知问题饮酒者特定情况的评估

第4步是根据第2、3步提问结果提出的,意在深入了解潜在饮酒问题的有关细节。即使并非CAGE问卷筛检阳性的病人,可能也需查问酗酒和依赖性问题(表17-1),特别是饮酒已达或超过风险水平,或有其他可能属于饮酒问题的情况时,注意追问与饮酒有关的医疗和心理问题,确定是否需就此再作进一步评估。医生要注意通常与饮酒有关的行为和社会问题,了解这方面的情况,追询家族史、工作失误和其他问题(如家庭暴力)。还需了解病人抽烟、服用影响情感的处方药以及违禁药(如海洛因、可卡因)等情况。

最后,很多有饮酒问题的病人,以前已有过这方面的治疗,也应深入了解。提问要不仅限于"正规"的饮酒治疗(包括治疗次数、治疗持续时间、门诊还是住院治疗),还需包括一些"非正规"疗法,如参加自助团体[如"嗜酒者匿名集会"(Alcoholic Anonymous)]等活动。需要安排治疗的,了解过去治疗经历对今后治疗安排是至关重要的。

表17-3

饮酒问题的诊断

病史

第1步:所有病人都应了解当前和过去饮酒情况
1. 过去和现在喝酒吗?
2. 有饮酒问题的家族史吗?

第2步:深入了解酒量和饮酒频度
1. 喝哪种类型的酒?
2. 经常喝酒吗?
3. 通常一次喝多少酒?
4. 有喝得更多的情况吗? 喝多少?

第3步:规范问卷

CAGE问卷
1. 是否有过少喝点的想法?
2. 有人对您喝酒不满而提出批评吗?
3. 对饮酒而有过犯罪感吗?
4. 是否有过早晨睁眼首先就想喝酒以安定神经或解除宿醉的情况?

第4步:可疑或已知问题饮酒者特定情况的评估
1. 酗酒和依赖性条件
2. 发生医疗和心理问题的表现
3. 行为或社会问题的表现
4. 其他嗜好
   a. 抽烟
   b. 调整情感的处方药
   c. 违禁药(如海洛因,可卡因)
5. 以前作过的戒酒或脱瘾治疗

查体
1. 所有病人都须重视的全面检查
2. 已发现问题时对有关系统的深入检查
3. 所有病人都要注意
   a. 中枢和外周神经系统
   b. 心血管系统
   c. 肝脏
   d. 消化道

实验室检查(适选病人)
1. 肝酶
2. 凝血功能检查
3. 全血细胞计数
4. 糖缺乏转铁蛋白

查体

可能存在饮酒性障碍的病人,须以详尽体检对病史进行补充。要特别注意与酒精相关的常见问题,包括神经系统、心血管系统、肝和胃肠系统等方面(表17-2)。

实验室检查

已有多种实验室检查项目,用于协助酗酒和依赖性的筛检。像转氨酶水平、红细胞数、红细胞平均容积和糖缺乏转铁蛋白等,单独或联合测试,筛检作用都不如CAGE和AUDIT等筛检问卷。

但是实验室检查在可能存在饮酒问题的病人诊断和治疗中,也确能起到一定作用。常规测试项目包括肝酶(第149章)、胆红素、全血细胞计数、凝血酶原时间等,所有这类病人都应定期检查,以对酒精在该患者身上的影响有一正确全面的了解。

与病人讨论诊断

讨论饮酒问题时,有一点至关重要,即医生应对酗酒劣习的不光彩一面有高度警觉,这是病人和家属都会感觉到的。因此要用非审判态度,讨论乙醇相关诊断或问题,要以平等的伙伴身份,表示无论病人可能存在什么问题,都会得到医生的帮助。讨论内容应包括不同层面饮酒问题(如风险饮酒、酗酒、酒精依赖性),使病人对整个饮酒问题有一全面了解。很多病人可能对什么是问题饮酒有一种误解,认为只有那些有严重饮酒问题的人才是真正的问题饮酒者。病史、体检和实验室检查应为问题可能或确实存在提供"证明"。

预防和治疗

改变饮酒行为与防止以后问题发生的关系已被充分肯定。治疗饮酒性障碍,应根据可能或实际饮酒问题的轻重,切实符合病人的需要。对非依赖性风险或问题饮酒者的建议和处理方法,应与酒精依赖性者不同(表17-4)。

风险饮酒者的治疗

有证据表明:基层普通内科医生利用简短(5~20分钟)和重点突出的咨询(简短干预),帮助病人减少饮酒量,防止今后饮酒相关问题的发生,是符合成本-效益的,因此很适合在基层保健和其他医疗情况下进行。简明咨询包括4项主要内容:推动技术,反馈饮酒问题,讨论乙醇的不良作用,提出饮酒限制。推动技术意在通过病人与饮酒相关的潜在及现实问题,促使病人改变饮酒行为。反馈这些问题是要使病人了解存在的问题。风险饮酒和问题饮酒者,尚未符合酒精依赖性条件,因此建议把酒量限制在风险水平以下(如女子每日饮酒在1标准杯以下,男子每日<2标准杯),不失为一现实而合适的目标。流行病学证据提示:饮酒量控制在这个水平以下,发生问题的可能性较小。几项随机临床试验都证实:接受过简短干预的病人,饮酒量明显减少,常已减至"安全"水平,对医疗服务的需求也随之减少。❶

表 17-4

对有饮酒问题的病人提出的建议

表明你在医疗上关心的事项:
1. 具体指出病人的饮酒方式和涉及的健康风险
2. 问:"您对自己饮酒有何感受?"

认同一项行动计划
1. 问:"您打算尽量减量或戒酒吗?"
2. 与准备改变饮酒情况的病人讨论具体实施方案

对非酒精依赖性的病人
1. 如已到或超逾风险饮酒量(表17-1),尚无酒精依赖性证据时,劝告减量
2. 请病人确定一个具体目标:"您准备在自己饮酒问题上确定一个目标吗?"有些病人选择戒酒一个时期或永久戒酒,有些病人则选择限制酒量。"您认为怎样做对您最好?"
3. 提供宣教资料,告诉病人:"它能使您进一步认识到减量的理由,了解哪些情况会促使您陷于不卫生的饮酒方式。这些资料对如何保持您的控制饮酒目标会有一些帮助。"

对有酒精依赖性证据的病人
1. 如有以下情况,建议戒酒:
   a. 有酒精依赖性证据
   b. 屡试减量均告失败的病史
   c. 妊娠或打算怀孕
   d. 医疗或用药上的禁忌情况
2. 安排其他诊断检查或治疗工作
   a. 与病人共商治疗事项
   b. 讨论现有饮酒治疗内容
   c. 病人在门诊时即可安排转诊项目

酒精依赖性的治疗

符合酒精依赖性条件的病人,比符合风险饮酒条件的病人一般需予更为严格的治疗。多数病人仍可在门诊接受治疗,但酒精依赖性较重和有并存疾病的人,开始可能需住院处理,给予特定咨询内容和药物治疗。进入正规处理方案以保持缓解前,很多病人首先需要的是戒酒的药物治疗。对此专业部门已出版工作指南,为酒精依赖性者如何选择合适的治疗方法,提供实用建议。

戒酒的处理

很多病人不以戒酒而来就医,而是按照自己的方式行事。但也有相当一部分人,来作戒酒治疗。轻至中度戒酒反应,一般都可在门诊安全处置,并作严密随访。中至重度戒酒反应,如表现为高血压、震颤和意识状态改变,特别是伴有重要内科或精神病时,一般皆以住院调治为宜。过去有过严重戒断反应(如震颤性谵妄)或有戒酒性癫痫发作史的病人,也应住院处理。戒酒的内科处理,主要目的有3:减轻戒酒相关症状;预防与戒酒有关的特定并发症(如癫痫发作和震颤性谵妄);安排防止再发的治疗。

很多用于处理戒酒综合征的药物,都已对其疗效作过评估(表17-5)。长效苯二氮草类因能实施比较平和的戒断,故较可取。但肝病严重者,可能宜用短效苯二氮草类如奥沙西泮(去甲羟安定)(oxazepam)。最常用的方法是用一固定剂量的苯二氮草类药,再视戒断症状"按需"另行加药。具体选用哪种苯二氮草类药物及其剂量,视医生个人经验和病人特征而定,包括戒断症状的轻重(症状较重的剂量增大)、有无肝病(肝病较重者应用较小剂量或短效药物)以及过去用药剂量和回应(症状控制不足时用量须更大,有不良效应如镇静过度发生时应减量)等。

表 17-5

治疗酒精依赖性药物*

药物	剂量,途径	频次	作用	常见重大不良反应
戒酒				
苯二氮䓬类‡				
氯氮䓬*	25 ~ 100 mg,PO/IV/IM‡	每 4 ~ 6 小时	减低戒酒反应;稳定生命体征;防止癫痫发作和震颤性谵妄	精神错乱,镇静过度,呼吸抑制
地西泮†	5 ~ 10 mg,PO/IV/IM‡	每 6 ~ 8 小时		
奥沙西泮†	15 ~ 30 mg,PO‡	每 6 ~ 8 小时		
劳拉西泮†	1 ~ 4 mg,PO/IV/IM‡	每 4 ~ 8 小时		
β-受体阻断剂				
阿替洛尔	25 ~ 50 mg,PO	每日 1 次	改善生命体征;减轻对酒的渴望	心动过缓,低血压
普萘洛尔	10 ~ 40 mg,PO	每 6 ~ 9 小时		
α-受体激动剂				
可乐定	0.1 ~ 0.2 mg,PO	每 6 小时	减轻戒酒症状	低血压,疲劳
抗癫痫药				
卡马西平	200 mg,PO	每 6 ~ 8 小时	减轻戒酒反应;防止癫痫发作	头昏,疲劳,红细胞异常
预防复发				
双硫仑†	125 ~ 500 mg,PO	每日	减少复饮者饮酒量	双硫仑 - 乙醇反应,皮疹,嗜睡,末梢神经病
纳曲酮†	50 mg,PO	每日	增加戒断;减少饮酒天数	恶心,腹痛,肌痛或关节
痛阿坎酸	1300 ~ 2000 mg,PO	每日	增加戒断	腹泻

* 表中最常用药物。
† 现经美国食品药品管理局(FDA)批准可用于指定的适应证。
‡ 常规固定剂量方案所用剂量和给药途径,包括在一定时间里的抽减。
PO = 口服;IV = 静脉注射;IM = 肌肉注射。

随着戒断症候的减轻,每次投放药量一般也应逐渐减少。有一种因人制宜的“症状触发”给药法,按剂投放苯二氮䓬类药物[如氯氮䓬(chlordiazepoxide)25 ~ 100 mg 每小时 1 次],视戒断症状随时调整剂量,对某些病人安全有效,可以减少所需苯二氮䓬类的总量。β - 受体阻断剂[阿替洛尔(atenolol)和普萘洛尔(propranolol)]、α - 受体激动剂(可乐定(clonidine)]和抗癫痫药[卡马西平(carbamazepine)]也能改善戒酒症候,但最好只作为苯二氮䓬类之外的辅助药物。

预防复发

饮酒治疗中的咨询策略

3 种常用的心理治疗技术是强化动机、12 步促进和认知行为应对技能。其中两项是专门帮助病人不致旧病复发、重蹈覆辙的。强化动机的治疗,是让病人确定必须远离酒精的理由。12 步促进疗法是运用 AA 原理,帮助病人关注戒酒。认知行为应对技能疗法是让病人明确能激起饮酒意念的“触发因素”,一旦出现时如何有效对待的方法。

MATCH 方案[按病人多样性调整酒病治疗(Matching Alcohol Treatment to Client Heterogenicity)的方案]指出治疗酒精依赖性的 3 项咨询即认知行为应对技能、动机强化和 12 步促进疗法具有同等价值。经过 1 年随访,多数进入此方案的病例都能坚持戒酒或饮酒量大为减少。

自助团体

自助团体如酒友匿名小组(AA)和理性康复小组(Rational Recovery)是很多酒精依赖性病人获得持续和治疗的重要途径。AA 的优点是组织遍布全美,无需付费。整个治疗是以 12 步方案为基础,保持戒断,处理各种酒精效应。AA 集会有“开放”性的,即向社区所有人开放;也有“封闭”性的,参加者只限活动成员。集会形式、规模、地点和参与人员不一。在就 AA 与会人员提供咨询时,医生必须着重说明:由于各次集会性质的不同,特别是在地点和与会人员特征方面,要求病人愿意到会比找个能使他们感到舒适的集会地点更为重要。

表 17-6

有饮酒问题的病人治疗要点

所有病人需作的检查
　问题饮酒的类型(表 17-1)
　酒精相关性并发症(必要时)(表 17-2)
　运用由病史、体检和实验室检查获得的资料
对风险和非依赖性问题的饮酒者
　劝告把饮酒量减至风险水平以下(表 17-4)
　不能把饮酒量减至风险水平以下的病人劝其戒酒
对酒精依赖性病人
　检查是否需用戒酒药(表 17-5)
　安排进入饮酒治疗计划
　考虑用药防止复发(表 17-5)

有关 AA 效果的研究还很有限，尚未见到大规模对照研究。但有间接证据提示 AA 是能使饮酒行为明显改善的。

药物治疗防止再度饮酒

加用药物提高咨询疗法效果，是过去 40 年中研究的主题。由于对饮酒性障碍的神经生物学认识的提高，更有可能开发出促进戒断和减少饮酒量的药物。美国已有两种药物：双硫仑(disulfiram)和纳曲酮(naltrexone)获准用于酒精依赖性的治疗，另一种在欧洲应用甚广的药物阿坎酸(acamprosate)，今后可能也会在美国获准应用(表 17-5)。

双硫仑

双硫仑因在病人饮酒时发生严重不良反应，从而防止病人饮酒。双硫仑反应包括潮红、恶心呕吐和腹泻等，是由于本品抑制乙醇脱氢酶，故饮酒后血清乙醛和乙酸水平增高。双硫仑还影响单胺(monoamine)代谢，乙醇－双硫仑反应可能与中枢单胺功能改变有关。虽然双硫仑对多数病人都无何裨益，但对在乙醇治疗项目中接受监护的积极性很高的病人，能使他们的饮酒量减少。●

纳曲酮

纳曲酮估计是由于减低饮酒的欣快感和使有酒精依赖性者对酒的渴念减低而使人减少饮酒量的。有安慰剂对照的随机试验一般都证明：接受纳曲酮(50 mg/d)的酒精依赖性病人，比接受安慰剂者更能保持戒酒状态，治疗停止后效果仍能保持，●但也有一项随机试验，在有严重酒精依赖性的男性老兵中未见有何效益。纳曲酮的副作用不多，最明显的是自限性恶心，约见于 10% 病人。以大量纳曲酮(300 mg/d)治疗肥胖的病人中，有剂量相关性肝毒性发生。肝酶轻度改变尚非纳曲酮禁忌，但病人应作随访并复查肝酶。急性肝炎及肝衰竭病人不可再用纳曲酮。

阿坎酸

本品[乙酰高牛磺酸钙(calcium acetylhomoaurinate)]目前尚未为美国食品药品管理局批准，但已确认为治疗酒精依赖性的潜在有效药物。确切作用机制仍未明确，可能与它对神经兴奋性氨基酸和抑制性 GABA 系统的作用有关。据安慰剂对照随机试验，接受本品的人比接受安慰剂者更能保持戒酒状态。●副作用甚少，主要为腹泻。像纳曲酮一样，本品也用作酒精依赖性者心理治疗的辅助药物。

其他防止复发的药物

其他前景看好的药物还有奥丹司琼(呕复灵)(ondansetron)、●溴隐亭(bromocriptine)和丙戊酸钠(sodium valproate)。有些药已发现对同时发生的抑郁症[如氟西汀(fluoxetine)]或焦虑[如丁螺环酮(buspirone)]可能有效，有些药物(如锂剂)则已证明无效。

预后

酗酒和酒精依赖性是以加剧与缓和互见为特征的慢性病。寻医问药并以系统方法接受治疗(表 17-6)的病人，预后较好，但已有晚期肝病和继续饮酒者预后不良。联合药物治疗(如纳曲酮＋阿坎酸)也在研究中。

今后展望

迄今的研究大多还集中在为时数月至 1 年中的较短时期转归。重要的是要更明确地了解这些病人随着时间的流逝会发生什么情况，特别是要以“强化活动”(booster sessions)来保持由短期干预得到的效果。阿坎酸和其他很多较新药物可能对很多病人有益。

A 级论证文献

❶Fleming ME, Barry KL, Manwell LB, et al. Brief physician advice for problem alcohol drinkers: A randomized controled trial in community-based primary care practices. JAMA, 1997, 277: 1039 - 1045.
医生对问题饮酒者简短劝告的作用,本文是以社区为基础的基层保健组织所作的随机对照试验。

❷Saitz R, Mayo-Smith ME, Robert MS, et al. Individualized treatment for alcohol withdrawal: A randomized double-blind controlled trial. JAMA, 1994, 272: 519 - 523.
因人制宜的戒酒治疗的随机双盲对照试验。

❸Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disufiram treatment of alcoholism: A Veteran Administration cooperative study. JAMA, 1986, 256: 1449 - 1455.
美国退伍军人管理局就双硫仑治疗酒精中毒所作的协作研究报告。

❹cHICK J, Anion R, Checinski K, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. Alcohol Alcohol, 2000, 35: 587 - 593.
纳曲酮治疗酒精耐受性及酗酒的多中心随机双盲和安慰剂对照试验。

❺Tempesta E, Jeniri L, Bignemini A, et al. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: A placebo-controlled study. Alcohol Alcohol, 2000, 35: 202 - 209.
安慰剂对照研究阿坎酸治疗酒精依赖性和预防复发的功效。

❻Johnson BA, Roache JD, Javors MA, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial. JAMA, 2000, 284: 963 - 971.
奥丹司琼为有嗜酒生物学因素病人减低饮酒量的随机对照试验。

推荐阅读

Americon Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2002. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2002.
美国精神病学会有关精神病治疗规范的汇编(2002 年),包括酒精依赖性的治疗原则。

Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. New Therapies for alcohol problems: Application to primary care. Am J Med, 2000, 108: 227 - 237.
基层保健组织适用的饮酒问题新疗法。作者等以循证医学原则对基层保健组织治疗饮酒相关问题的文献所作评述。

Kosten TR, O'Connor PG. Manangement of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med, 2003; 348: 1786 - 1793.
门诊和住院病人实施药物和酒精戒断的处理原则。

Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: A meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res, 2001, 25: 1335 - 1341.
作者等的文献荟萃分析表明:阿坎酸和纳曲酮对酒精中毒的治疗功效似不相上下。

Saitz R, Horton NJ, Sullivan LM, et al. Addressing alcohol problems in primary care: A cluster randomized, controlled trial of a systems intervention. Ann Intern Med, 2003, 138: 372 - 382.
基层医生在了解病人饮酒习惯方面的信息和要求后,接下来就应讨论减少饮酒量的问题。

(王贵才 译;王小磊,高摄渊 校)

第 18 章

职业和环境医学原理

Philip J. Landrigan

人们在工作中，可能遭遇危险的化学品、有害的物理因素和情感性应激，还可能受到外伤。这些职业性接触，都可能引起疾病，有时是立即致病，有时是在间隔数年或几十年后。还有亿万人民，随时都在接触外界毒素。有时是已有充分报道的灾难如切尔诺贝利(Chernobyl)的高水平辐射，而长期接受较低水平辐射的人，为数更多。空气污染、铅、氡(镭射气)(radon)和杀虫剂(pesticides)，都是环境因素中可能致病甚至致死的实例。

职业和环境毒素能引起很多疾病，涉及之广，几乎包括所有脏器系统。有些是已有充分描述的经典性疾病，如接触石棉(asbestos)者中的肺癌和恶性间皮瘤(malignant mesothelioma)，染料工人的膀胱癌，煤矿工人的肺尘埃沉着症，苯接触者的白血病与淋巴瘤，长年接触阳光的农民和海员中的皮肤癌，以及接触粉尘引起的慢性支气管炎等。职业病中还有一些是近年来才被发现的情况，如接触溶剂所致痴呆，接触某些杀虫剂所致男性和女性不育，常年接触颗粒性空气污染所致儿童和成人的哮喘与支气管炎，腕部操劳紧张、频繁者的腕管综合征(carpal tunnel syndrome)等。这些疾病中，有些是急性，有些是慢性，有些有明显症状，有些功能障碍是比较隐晦的。

美国每年因职业性接触而造成的工伤死亡约6 500人，非死亡性损伤约1 320万人，死于疾病的6万人，死于与工作有关的疾病的86万人。每年以此支出的总费用(直接医药费加间接经济损失)估计达1 710亿美元，几占美国国内生产总值(GDP)的3%。就环境状况而言，美国疾病防控中心估计近百万儿童患有铅中毒，而由室内和室外空气污染所致哮喘也有好几万人。美国儿童由于环境原因引起的疾病，估计每年耗资达550亿美元。

诊断

职业和外界接触是鉴别诊断时都要考虑到的。由于接触者人数众多，致病范围很广，因此所有病人检查时，都要想到职业和环境因素作用的可能。

职业或环境病都存在诊断不足的问题。很多都被错误地归咎于其他病因，因为这些疾病本身的临床表现常无鲜明特征，而与其他因素引起的慢性病可能极为相似。这方面的实例如：(1)石棉、氡、铍(beryllium)所致肺癌；(2)铅中毒所致腹痛可能误作急性阑尾炎(有些病例甚至遭致不必要的剖腹手术)；(3)有机溶剂所致痴呆，被归咎为“老年”或饮酒所致；(4)慢性铅、镉接触所致肾衰竭被认为是“特发性因素”所致；(5)噪音作用所致耳聋被归咎为“老年性耳聋”(presbycusis)。

以上这些病例，只有深入了解职业和环境中的毒性接触史，才能作出正确诊断。造成确诊困难的障碍是从职业或环境接触到疾病出现，通常都需经历很长时间。而对某些职业和环境性癌症(如石棉所致间皮瘤和苯所致淋巴瘤)来说，这个潜伏期可能长达几十年。另一有碍诊断的是：很多人工作或生活中接触过多种毒性物质，至少直到不久以前，工人们都还没有被告知他们工作中所用物质的名称，也没有充分说明这些物质的危害性。

诊断职业和环境病的关键是：(1)每个病人都要充分了解职业和环境接触史；(2)掌握职业和环境病主要类型的发病机制和临床表现方面的知识；(3)知道如何把职业和环境病的疑似病例报告给公卫管理部门，使由该接触造成的其他病例得以发现或防止。医生对服务区的常见职业和环境病，尤须有充分认识，如有造船厂的港口城市的石棉中毒和恶性间皮

瘤、农业区的杀虫剂中毒、生产微电子地区的溶剂和外来金属中毒等。

职业和环境史

病史是了解职业和环境因素致病作用的最重要单项因素。每位病人在收集病史时,都要选择几个合理时点,常规了解当前和过去接触情况。每个环节都要通过一些筛查性提问,进行系统了解。如果发现可疑之处,就再进一步深入了解。职业和环境病的常规筛查包括以下内容:

1. 现病史中,注意起病与工作场地或环境中的毒性接触,有无时间联系。如症状是否是在工作开始后不久出现的?休假时是否减轻而恢复工作时又再出现?症状是否与应用新化学药品或工序有关?同工种或邻居中有患类似疾病的吗?是否有接触愈重、病情也愈重的情况?一切急性损伤(包括儿童、青少年和成人)和反复发生的损伤(如腕管综合征)都应想到职业性原因的可能。
2. 职业史中,应列出现在和过去主要职业和从事的工业行当。每位病人都要问到是否因工作缘故得过病。
3. 系统回顾时,每位病人都要常规问到:"现在或过去是否与石棉、铅、烟雾、化学品、粉尘、强噪音、辐射及其他毒性物质等,有过职业性接触?"还要问到他们是否认为可能是其中某项因素引起此病的?即使对接触和疾病的联系只是臆测性的,并无可靠依据,也应引起充分注意。

详尽的接触史

如常规接诊中了解的情况,提示可能为职业或环境性病因,就应深入了解毒性接触的具体情况,特别是接触持续时间和程度。要了解病人是如何与可疑毒素打交道的,进而考虑毒素可能是如何吸收的。要了解病人从事过哪些职业,工作场地、产品加工和工作中接触有害物质的情况等。

如已确定为毒性接触或高度可疑,似为职业或环境因素所致,下一步可能就要与病人所属工会、从业公司、公司医生以及州或当地卫生部门联系,深入追查。按州和地方"知情权"法("right-to-know" laws),可由美国职业安全和卫生管理局"常规与有害物质资料库",以法定途径,了解工作场地毒性物质方面的信息。

上报和转诊安排

如果诊察所见证明或高度提示该病是由于中毒性职业或环境接触所致,医生就有责任向州或地方公卫部门提出报告。这些疾病的多次上报,实际上就表明高度可预防性疾病的同源性流行(common-source outbreaks)。及时上报,可以使其他病例更早得到鉴定,而消除一个共同接触源,则能起到预防作用。

医生可能还要与职业和环境医学专门机构取得联系。两个拥有职业和环境医学专科医师的部门是设在伊利诺伊州阿灵顿海茨的美国职业和环境医学院(American College of Occupational and Enviromental Medicine, Arlington Heights, IL)和华盛顿特区的职业和环境医院联合会(the Association of Occupational and Environmental Clinics, Washington, DC)。另如美国公卫署国立职业安全和卫生研究所(俄亥俄州辛辛那提)和疾病控制与预防中心(亚特兰大)也是重要咨询部门。

如果病史提示职业或环境性疾病,则以下基本原则有助于诊断的建立:

1. 生物学似真性(biologic plausibility):如果其他具有同样或类似接触的人,过去也曾有此病发现,或该病的生物学发生机制业已查明,或能以实验方法使接触该化学物质(或类似化学物质)的动物发生此病,则该病作为职业或环境性疾病的可能性增加。但是工人们在企业中经常接触到并已向外界环境扩散的化学物质成千上万,从来没有对它们的毒性作过测试。因此诊断一种过去从未发现的疾病的可能性,总是存在的,如接触石棉工人中的恶性间皮瘤,接触氯乙烯工人中的肝血管肉瘤,接触苯胺染料工人的膀胱癌等。
2. 剂量效应(dose response):如果群体中接触量较大的人发生较多、病情也更重,则该病作为职业或环境性疾病的可能性增加。但对职业和环境致癌物来说,没有一种堪称安全的接触阈,低于此阈,即可保证安全无虞。这些物质任何接触量都有致癌可能,只是接触量大时,致癌风险更大。对此,对变应原和化学致敏物来说,极低接触量即可引起症状。

表 18-1

前驱性职业性卫生事件(与职业-环境因素有关的非必有疾病、病废和过早死亡)摘录

情况	行业或职业	因素
肺结核	医生,医务人员	结核分枝杆菌
鼠疫,兔热病,炭疽,狂犬病,其他感染	农民,农牧场工人,猎人,兽医,实验室工作人员	各种感染性因素
饲鱼者手指	水产工人或清洁工,捕鱼工	结核分枝杆菌
疱疹性化脓性指头炎	医卫人员	单纯疱疹病毒
破伤风	农民,牧民	破伤风梭菌
风疹	医务人员,重症护理人员	风疹病毒
肝炎	日托中心工作人员,孤儿院工作人员,医务人员	甲、乙、丙型肝炎病毒
获得性免疫缺陷病毒感染	卫生保健	HIV
鸟疫(鹦鹉热)	养鸟者,宠物商店工作人员,家禽标本制作者,兽医,动物园工作人员	鹦鹉热衣原体
落矶山斑疹热	实验室技术员,蜱饲养员,微生物学家,徒步旅游者	立氏立克次体
钩端螺旋体病	农民,工人	钩端螺旋体
组织胞浆菌病	桥梁维修工	荚膜组织胞浆菌
孢子丝菌病	保育人员,林业工人,花商	申氏孢子菌
鼻咽恶性肿瘤	木工,家具工和细木工,锯木厂工人,伐木工	氯酚类
	电工,装配工	
喉恶性肿瘤	石棉业及使用者	石棉
肝血管肉瘤	氯化乙烯合成工业	氯化乙烯单体
气管、支气管和肺恶性肿瘤	石棉业及使用者	石棉
	顶层焦炉工人	焦炉排气
	铀和荧石矿工	氡子体(radon daughters)
	熔铸工,加工或使用者	铬,镍,砷
	芥子气配制工	芥子气
	离子交换树脂制作者,化学师	双氯甲醚,氯甲醚
	翻砂工和铸模工	多环芳香烃
间皮瘤	石棉工业和石棉使用者	石棉
骨恶性瘤	镭化学师及加工者	镭
阴囊恶性瘤	自动化车床操作工,金属制造工人	矿油/切削润滑油
	清扫烟囱	煤烟及煤灰
膀胱恶性瘤	橡胶和染料工人	联苯胺,α 及 β-萘胺,品红,金胺,4-氨基联苯,4-氨基苯
肾、其他及非特定泌尿器恶性瘤	炼焦工人	焦炉排气
淋巴细胞性白血病	放射工作者	电离辐射
	橡胶业,化工业	苯,1,3-丁二烯,氧化乙烯
粒细胞性白血病	橡胶业,化工业工人,化学师,其他接触苯的职业	苯
	放射工作者	电离辐射
红白血病	接触苯的职业	苯
再生障碍性贫血	制造炸药	三硝基甲苯(TNT)
	放射工作者,镭化学师	电离辐射
粒细胞或中性粒细胞缺乏	爆破和杀虫剂生产	砷
	杀虫剂,色素,药厂	磷
	橡胶工人,化学师,其他接触苯的职业	苯
中毒性脑炎	电池业,熔铸工,翻砂工	铅
	电解氯业,电池业,配制杀真菌剂	无机和有机汞
Parkinson 病(继发性)	锰加工,电池制造,焊接工	锰
	内燃机制造	一氧化碳
正铁血红蛋白血症	爆炸和染料工业	芳香性氨、硝化合物(如苯胺、TNT、硝酸甘油)
小脑性共济失调	用甲苯的化学业	甲苯
	电解制氯,电池生产,配制杀真菌剂	有机汞
腕管综合征	肉类罐头食品工人,剔骨工,电脑操作员	积劳成疾

表 18-1

前驱性职业性卫生事件(与职业－环境因素有关的非必有疾病、病废和过早死亡)摘录(续)

情况	行业/职业	因素
上肢单神经炎和多神经炎	牙科技师	异丁烯酸甲酯单体
	家禽(火鸡)加工	积劳成疾
	肉类罐头食品工人,剔骨工	积劳成疾
炎症性和中毒性末梢神经病	杀虫剂,色素,药厂	砷和砷化合物
	家具整修,去油污	己烷
	塑料贴面织品业工人	甲丁基酮溶剂
	爆破业	TNT
	电池业,熔铸工,翻砂工	无机铅
	牙医,氯碱厂,电池业	无机汞
	塑料业,造纸厂	丙烯酰胺
	氧化乙烯消毒剂操作工	氧化乙烯
	除蠹剂配制	苯
	人造纤维	二硫化碳
	塑料,液压,炼焦业	磷酸三邻甲苯酯(tri-o-cresyl phosphate)
	氯碱厂,杀真菌剂厂	有机汞
肝血管肉瘤	聚氯乙烯业	氯乙烯单体
鼻腔恶性肿瘤	木工,家具工	硬木粉尘
	靴鞋业	不详
	镭化学师和加工者	镭
	镍熔铸和加工	镍
	铬生产和使用	铬
非自身免疫性溶血性贫血	装饰和制革业	硫酸铜
	电解加工,熔铸	砷
	塑料工业	苯偏三酐
	染料、赛璐珞、树脂业	萘
听力丧失	多种工业	噪音过大
Raynaud 现象(继发性)	伐木者,链锯工,磨工	震动
	聚氯乙烯制造	氯乙烯单体
麦芽工人肺	麦芽工人	棒曲霉
蘑菇工人肺	蘑菇种植,菌丝人棚,农民	混合肥消毒
粮食工人肺	粮食工人	草生欧文氏菌(聚团肠植菌)
红杉肺尘埃沉着病	红杉制作,木工,锯木场,细木工	红杉粉尘
非特定变应性肺泡炎	樟木加工工人	樟木粉尘,肉桂醛
	蒸馏室(酒厂),植物堆肥厂工人	烟曲霉
	锯木场工人	木尘
	造纸厂/木材室	链格孢属,木尘
	雪蟹加工工人	不详
白内障	微波和雷达技术员	微波
	爆破业,三硝基甲苯工人	TNT
	放射工作者	电离辐射
	铁匠,吹玻璃工,面包师	红外线
	驱虫剂配制,烟薰者	萘
	爆破、染料、除莠剂、杀虫剂等企业	二硝基苯酚,二硝基甲酚
	乙烯化氧消毒剂操作工,微生物学监管员,巡视员	乙烯化氧(cethylene oxide)
外源性哮喘	珠宝加工和催化剂生产	铂
	聚乌拉坦、黏结剂、涂料生产	异氰酸盐
	塑料、染料、杀虫剂制造	酞酐
	泡沫塑料、胶乳生产,生物学工作者	甲醛
	面包师	面粉
	细木工,家具制作	红松及其他木尘
	合金,催化剂生产,精炼工	铬,钴
滑石病	滑石加工,皂石开采/碾碎,磨光,整容业	滑石

表 18-1

前驱性职业性卫生事件(与职业-环境因素有关的非必有疾病、病废和过早死亡)摘录(续)

情况	行业/职业	因素
(外源性哮喘)	焊工	铝焊剂
	印刷业	阿拉伯树胶
	镀镍工	硫酸镍
	塑料业,有机化学制造	偏苯三酐
	去垢剂配制	杆菌所产胞外酶
	雪蟹加工	不详
	医院工作人员	胶乳
煤矿工人肺尘埃沉着病	采煤工,电厂工人	煤尘
石棉沉着病	石棉业和使用石棉者	石棉
硅沉着病	矿工,喷砂工,采石工,硅加工;陶瓷业及铸造业	硅
	冰晶加工	冰晶(Na_3AlF_6),石英粉尘
肺慢性铍病	铍加工,陶瓷和阴极射线管生产,核反应堆工作人员	铍
棉肺尘埃沉着病	纺织工人	棉花,亚麻,大麻,合成棉尘
烟雾和蒸气所致急性支气管炎、肺炎、肺水肿	制碱和漂白业	氯
	冷藏、肥料、炼油业	氨
	地窖装填工,电弧焊接	一氧化氮
	造纸、冷藏和炼油业	二氧化硫
	塑料	偏苯三酐
	炼镉及加工厂	镉
中毒性肝炎	溶剂使用,干洗,塑料业	四氯化碳,四氯乙烷,氯仿,三氯乙烯
	爆破和染料业	磷,TNT
	配制消毒剂、烟熏剂、合成树脂	甲酚
	烟熏及灭火器制造	甲基溴
	塑料配制	对称二苯替甲二胺
急或慢性肾衰竭	电池制作,管道工,焊工	无机铅
	电解加工,熔铸	砷
	电池制作,珠宝加工,牙医	无机汞
	灭火器制造,氟碳物配制	四氟化碳
	防冻剂厂	乙二醇
接触性和变应性皮炎	制革、家禽屠宰场、包装、黏结和密封业,船舶制造和修理	刺激物(如切割鱼油,酚,溶剂,酸类,碱类,去垢剂);变应原(如镍,铬酸盐,甲醛,染料,橡胶制品)
骨氟病	冰晶工人(打磨间,冰晶加工)	冰晶(Na_3AlF_6)

仿 Mullan RJ, Murphy LI. Ouupational sentinel health events: An updated list for physician recognition and public health surveillance. Am J Ind Med, 1991, 19: 775 - 799.

前驱性卫生事件

所谓前驱性卫生事件(sentinel health event)是指"与职业有关的某一非必然性疾病、病废或过早死亡",它可以帮助医生确定职业性接触与疾病的联系。根据表 18-1,医生当可发现病人所患疾病可能与工作或环境有关,还能发现可能与他们服务区健康状态有关的职业和企业。以此为起点,也能使职业和环境性疾病的鉴别诊断水平不断提高。

推荐阅读

Levy B, Wegman D. Occupational health: Recognizing and Preventing Work-Related Disease and Injury. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

以预防为基础的职业病专著:《职业卫生:与工作有关的疾病和损伤的发现与预防》。

Rosenstock L, Cullen M. Clinical Occupational Medicine. 3nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

专著:《临床职业病》,为职业和环境卫生方面的实用参考书。

(王贤才,郭聚甫译;曾汉英,胡建楠 校)

第19章

放射性损伤

Arthur C. Upton

放射性损伤(radiation injury)是指电磁波或加速原子粒子引起的任何形式或功能的改变,还常用于高强度超声和电磁场的损伤作用。由于不同类型的辐射生物学效应差异亦大,因此由它们引起的损伤也必须分别对待。

电离辐射

电离辐射(ionizing radiation)是由波长极短的电磁波(图19-1)引起的,加速原子粒子如电子、质子、α粒子等亦可致电离辐射。电离辐射引起的损伤包括致突变性、致癌性和致畸性,还能引起不同急性和慢性组织反应如红斑、白内障、不育、造血功能抑制等。

病因学

电离辐射的生物学效应是由于局部沉积的能量对DNA和其他重要生命分子的损害。因此电离辐射剂量也以能量沉积(energy deposition)来表示(表19-1)。

所有人类无不持续处于天然本底电离辐射影响下,辐射来自:(1)宇宙射线;(2)地壳中镭和其他放射性元素;(3)人体组织中正常存在的^{40}钾、^{14}碳和其他放射性核素;(4)吸入的氡(radon)及其子体元素(daughter elements)(表19-2)。生活在海拔1英里高原如美国丹佛的居民,宇宙射线量增加1倍,而在喷气飞机高度每小时辐射量可能>0.005 mSv(1 Sv = 100 rem)。同样,地壳富含镭的地方,辐射量也会相应增加。但是支气管上皮因吸入氡及其子体而接受的辐射量,约占电离辐射的2/3。

人造辐射源中,最大的是用于临床诊断的X线。从建筑材料、磷肥和碎石中的放射性矿质;电视、烟雾检测器和其他消费品中辐射成分;原子武器的放射性降落物以及核电站等,也能受到量较小的辐射。

从事不同职业的人,还可由其所事工种和工作场地,另行接受电离辐射。美国监测的放射工作者每年平均接受的年有效量<1 mSv,任何1年内,辐射量接近最高允许限度(50 mSv)的人不到1%。

发生率、患病率和流行病学

电离辐射所致损伤发生率,尚无确切资料。由于

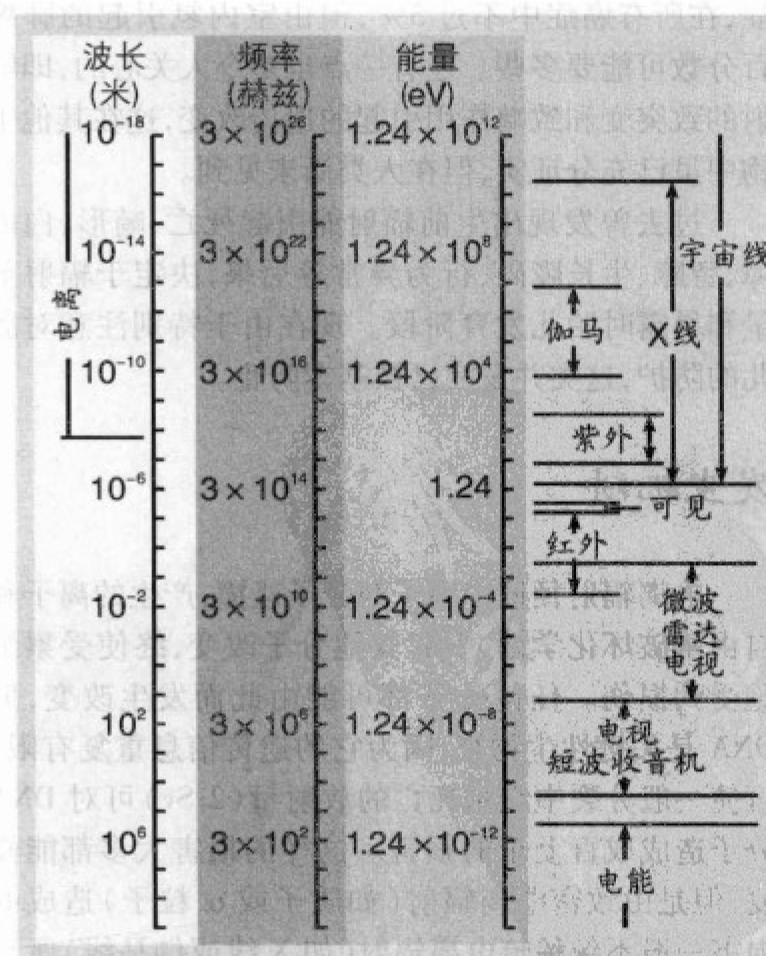


图19-1　电磁波谱。(由 Mettler FA, Upton AC. Effects of Ionizing Radiation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995.)

表 19-1

辐射量与剂量单位

辐射量	剂量单位	定义
放射性	贝可勒尔(Bq)	1 衰变/秒
吸收量	戈瑞(Gy)	组织中能量沉积(1 J/kg)
等效剂量	希沃特(Sv)	按放射性质(效能)衡量的吸收量
有效剂量	希沃特(Sv)	按暴露器官敏感性衡量的等效剂量
集体有效剂量	人-Sv	群体的有效剂量
约定有效剂量	希沃特(Sv)	包括今后一段时间内由给定放射活性摄入量接受的有效剂量

仿 Phillips TL. Radiation injury. In Wyngaarden JB, Smith LH, Jr, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992, p 2351.

职业性接触过多所致损伤,在现代安全规范颁行前,在放射工作者中虽甚常见,但在今日美国已罕有之。但是1986年的切尔诺贝利事故曾使周围地区数万居民被迫撤离,急救人员中发生放射病的达200例以上,包括死亡28例;释出的放射性,使北半球居民承受的集体剂量负担(collective dose equivalent commitment)达600 000人-Sv。医疗和工业伽马线源意外事件引起的灾难性后果虽较小,但比反应堆事故却更多,有时也能造成死亡事件。

公卫关心的另一问题是本底性电离辐射是否会使群体癌发生风险增加问题。但迄今为止,在天然本底高辐射区的居民中,尚未发现有此影响的确切证据。一般人口中,估计为天然本底电离辐射所致癌症,在所有癌症中不过3%,但由室内氡引起的肺癌百分数可能要多些。还有一点也是令人关心的,即辐射的致突变和致畸作用引起的遗传改变,这在其他生物中虽已充分证实,但在人类尚未见到。

过去曾发现出生前辐射能引起死亡、畸形、白内障、智障、生长障碍、行为异常等后果,决定于辐射剂量和暴露时胎儿发育阶段。现在由于特别注意对胎儿的防护,这类并发症已被基本防止。

发生机制

电离辐射径迹中原子与分子碰撞,产生的离子和自由基破坏化学键,引起其他分子改变,终使受累细胞受到损伤。任何分子都可能由此而发生改变,但DNA是关键性生物靶,因为它的遗传信息重复有限。可使一般分裂中细胞死亡的放射量(2 Sv)可对DNA分子造成成百上千的损害。这样的损害大多都能修复,但是由致密电离辐射(如质子或α粒子)造成的损害一般不像稀疏电离辐射(如X线或伽马线)所致损害那样易于修复。

未被修复或修复失误的DNA损害可以突变形式出现,频率约为(10^{-5} ~ 10^{-6})(基因座·Sv)。由于突变率与辐射量增加为正相关性,因此认为通过遗传靶的单个电离粒子就足以引起一次突变。放射损伤也能使染色体数量和结构发生改变,由此引起的结果已被充分界定,淋巴细胞中的频率数即可作为生物剂量计(biologic dosimeter)。

基因、染色体和其他重要细胞器的放射性损伤,可使对放射敏感的细胞(特别是分裂中细胞)死亡。增殖能力(proliferative capacity)测定表明:分裂中细胞存活率可因放射剂量的增加而呈指数性下降,迅速接触1~2 Sv,一般可使这类细胞存活数减少约50%。除了淋巴细胞和卵母细胞(oocytes)是在分裂间期

表 19-2

美国居民每年由不同放射源接受的平均电离辐射量

放射源	放射量*	
	mSv	%
天然		
氡†	2.0	55
宇宙	0.27	8
地球	0.28	8
体内	0.39	11
小计	2.94	82
人工		
X线诊断	0.39	11
核医学	0.14	4
消费品	0.10	<0.3
职业性	<0.01	<0.03
核燃料循环	<0.01	<0.03
核沉降灰	<0.01	<0.03
其他‡	<0.01	<0.03
小计	0.63	18
天然和人工总计	~3.6	100

* 平均有效剂量。

† 对支气管上皮的平均有效剂量。

‡ 能源设备、冶炼、运输等。

仿 Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: HEIR V. Washington DC: National Academy of Sciences. National Academy Press, 1990.

(in-terphase)死亡外,大多数细胞都是在有丝分裂中辐射致死的。

虽然细胞被杀死是一个随机过程,但当剂量<0.5 Sv时,由于死亡的细胞数过少,除睾丸和胚胎器官外,多数器官都很难由临床发现损伤。分裂中祖细胞的死亡达到一定程度,可使衰老细胞的有序补偿受到干扰,特别是像表皮、骨髓、肠上皮等正常即以细胞更新率高著称的组织。何时发生萎缩,则不尽同,决定于涉及组织中细胞群体动力学情况,而在肝脏和血管内皮这些细胞更新缓慢的器官,损伤显露就较迟后。如果接受辐射的组织量小,或剂量积累慢,则辐射影响可由存活细胞的代偿性增生而得到部分抗衡。

临床表现

电离辐射损伤引起的组织反应,在剂量-效应关系、临床征象、出现时间和预后等方面,差异甚大(表19-3)。除致突变和致癌效应外,一般都是受累组织中细胞死伤达到一定数量时出现的,因此只有辐射量超过一定水平时,才能检测到。因此称为**非随机性**(或确定性)效应[non-stochastic (or deterministic) effects],而致突变和致癌效应则被认为是无阈界的,故为**随机性**。但是现有资料还不能排除在mSv剂量范围内存在阈限的可能;有些专家认为,对辐射存在调适反应(如DNA修复过程),则能支持这样的观点,即小剂量辐射的最终效应,实际上可能是于人有利的["辐射刺激作用"(radiation hormesis)]。

细胞增殖迅速的组织,一般最先出现辐射损伤。这类组织照射后立即可以出现有丝分裂抑制和细胞学改变,而溃疡、纤维化和其他变性改变则可能要到数月甚至数年后才会出现(图19-2)。

皮肤

经6 Sv以上剂量迅速照射后,通常不出1日即可出现红斑(erythema),持续数小时,2~3周后,继以一处以上更深和持续时间更久的红斑起伏,并有脱毛(epilation)。短时照射量>10~20 Sv时,能引起跨越上皮的损伤,2~4周时出现湿润脱屑、坏死和溃疡。其下真皮和血管组织的纤维化,可致萎缩,并在数月或数年后,再次出现溃疡起伏。

骨髓和淋巴组织

全身迅速接受2~3 Sv照射,足可使淋巴细胞受到破坏,数小时内淋巴细胞计数即可减少,免疫反应减低。这样的照射量也足以损伤造血细胞,3~5周内即出现严重白细胞和血小板减少。照射量>5 Sv,可能发生致死性感染和出血(表19-4)。

肠

10 Sv急性照射后,足可造成干细胞的死亡,而使肠腔被覆的绒毛迅速脱失。如受累面积甚大,数日内即可死于致死性痢疾样综合征。

呼吸道

肺接受6~10 Sv剂量的迅速照射,可伤及肺泡细胞和肺血管组织,1~3个月内即有肺炎发生。如受累范围甚大,可在6个月内发生致死性呼吸衰竭,或在数月或数年后发生肺纤维化和肺心病。

性腺

精子(spermatozoa)对放射较有抗拒性,精原细胞(spermatogonia)则对放射高度敏感,向两侧睾丸迅速照射0.15 Sv,约经6周后即可出现精子稀少;照射2~4 Sv,可致永久性绝育。卵细胞(oocytes)对放射亦敏感,两侧卵巢接受1.5~2.0 Sv照射量,可致暂

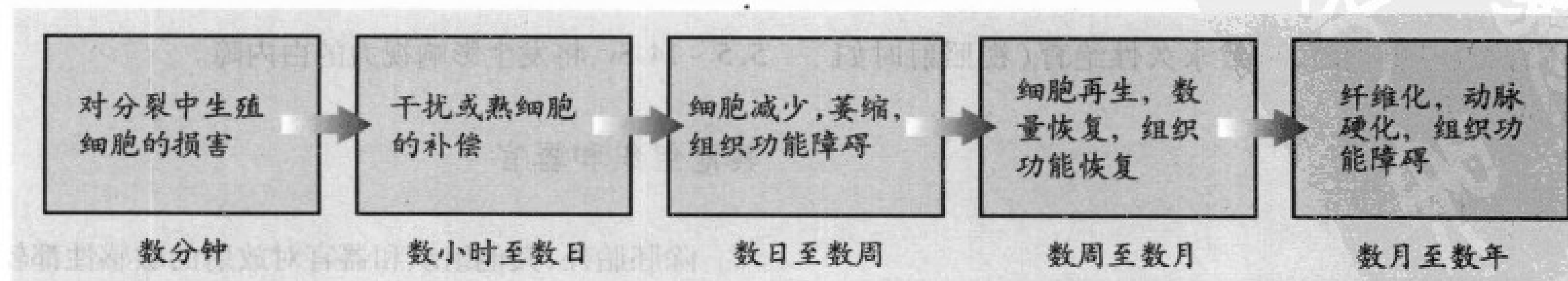


图19-2 电离辐射非随机效应发生的典型顺序。(由Upton AC. Radiological science. In Detels R, Holland W, McEwen J, Omenn GS 〈eds〉. Oxford Textbook of Public Health. 3rd ed. New York: 1997. 牛津大学出版社惠允引用。)

表 19-3

X 线照射常规分割量对不同组织引起临床有害影响的大致阈界

脏器	5 年时损伤	阈量(Gy)*	照射野(面积)
胎儿	死亡	2	全部
骨髓	发育不良	2	全部
卵巢	永久性绝育	2~3	全部
晶状体	白内障	5	全部
睾丸	永久性绝育	5~15	全部
软骨(儿童)	生长停止	10	全部
乳腺(儿童)	发育不良	10	5 cm^2
骨(儿童)	生长停止	20	10 cm^2
骨髓	发育不良,纤维化	20	局限性
肌肉(儿童)	发育不良	20~30	全部
肾	肾硬化	23	全部
淋巴结	萎缩	33~45	—
肝	肝衰竭,腹水	35	全部
肺	肺炎,纤维化	40	肺叶
心脏	心包炎,全心炎	40	全部
胃,小肠,结肠	溃疡,穿孔	45	100 cm^2
甲状腺	甲状腺功能减退	45	全部
垂体	垂体功能减退	45	全部
淋巴管	硬化	50	—
中枢神经系统(脑)	坏死	50	5 cm^2
脊髓	坏死,横断	50	全部
涎腺	口腔干燥	50	50 cm^2
角膜	角膜炎	50	全部
毛细血管	毛细血管扩张,纤维化	50~60	—
乳腺(成人)	萎缩,坏死	>50	全部
直肠	溃疡,狭窄	55	100 cm^2
皮肤	溃疡,严重纤维化	55	100 cm^2
眼	全眼炎,出血	55	全部
口腔黏膜	溃疡,严重纤维化	60	50 cm^2
食管	溃疡,狭窄	60	75 cm^2
软骨(成人)	坏死	60	全部
膀胱	溃疡,挛缩	60	全部
骨(成人)	坏死,骨折	60	10 cm^2
内耳	耳聋	>60	全部
肾上腺	肾上腺功能减退	>60	全部
阴道	溃疡,瘘	90	5 cm^2
肌肉(成人)	萎缩	>100	全部
子宫	坏死,穿孔	>100	全部

* 可使 1%~5% 照射者发生有害反应的剂量。

仿 Rubin P, Casarett GW. A direction for clinical radiation pathology; The tolerance dose. In Vaeth JM (ed): Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. Basel, Karger, 1972; and Nonstochastic effects of ionizing radiation. ICRP Publication 41. Ann ICRP 14:1, 1984. Elsevier Science Ltd. 惠允引用。

时不育,剂量更大时,可致永久性绝育(视照射时妇女年龄而定)。

眼晶状体

晶状体急性照射 1 Sv 以上,数月内后极可致微观混浊,一次短期照射 2~3 Sv 或在数月内累积 5.5~14 Sv,将发生影响视力的白内障。

其他组织和器官

除胚胎外,其他组织和器官对放射的敏感性都较小。但任何组织在迅速增长期间对放射都是相对敏感的。

全身性放射损伤

全身大部分区域接受1 Sv以上剂量的照射，即可发生急性放射综合征，特征为：(1)不适、厌食、恶心、呕吐等前驱期症状为先导；(2)此后继以一段潜伏期；(3)二期即主要病期；(4)最后恢复或死亡(表19-4)。主要病期一般为以下4种基本类型中的一种：(1)血液；(2)胃肠；(3)神经血管；(4)肺，视照射剂量大小和解剖部位而定。

局限性放射损伤

急性放射综合征的临床表现甚为突出，发生也较快。局限性放射反应则与此不同，多数组织对此的反应都发生较慢，除非照射的组织量和照射剂量很大，常无症状和体征发生。放射性核素(radionuclide)损伤，是随核素的解剖分布及其放射性而来的，核素经受的理化状态及其进入人体的入口，对此都能产生影响。

放射的遗传影响

放射引起的遗传性突变和染色体异常，在其他生物中虽已很明确，但在人类，尽管对日本原子弹幸存者中的76 000名儿童已作了40年以上的深入研究，但在妊娠不良结局、新生儿死亡、恶性损害、染色体平衡重排、性染色体非整倍性(aneuploidy)、血清或红细胞蛋白表型改变、性别比例失调以及生长、发育改变等方面，皆未发现遗传性放射影响的确切证据，故仍须继续观察。从现有资料看来，辐射量至少须达1.0 Sv，才能使人类胚细胞的遗传性突变率增长1倍，因此在一切由遗传因素决定的疾病中，由天然本底辐射造成的不到1%。

辐射的致癌作用

观察发现：辐射能诱发很多(不是所有)类型的良性和恶性肿瘤，一般在辐射后数年或数十年后发生，临床表现与其他病因引起的肿瘤并无不同。除少数例外，只有在辐射量较大(>0.5 Sv)时才会发生，并因肿瘤类型以及照射群体的年龄和性别而异。由于现有资料还不足以明确剂量与发生率之间的确切关系，也不能肯定经受辐射的群体此后癌风险增高能保持多长时间，而要对低水平辐射的风险作出评估，必须从这些参数出发。这样的评估(表19-5)主要只能依靠原子弹的幸存者，他们的癌瘤总发生率，似以辐射剂量的线性无阈界函数(linear non-threshold function)而增长。但是这样的估计，不能用来预测在数周、数月或数年中积累辐射量潜含的致癌风险。因为动物实验已证明：对X线和伽马线暴露时间足够长时，致癌作用可以减低0.5～10倍。表中的估计是所列各年龄组男女的平均数，对女性乳腺癌和儿童时期曾受照射者的甲状腺癌的估计，则明显高于表中数字。

表19-4

全身电离辐射损伤的症状、治疗和预后

	0～1 Sv	1～2 Sv	2～6 Sv	6～10 Sv	10～20 Sv	>50 Sv
治疗需要	无	观察	特异疗法	可能治疗	姑息	姑息
呕吐	无	5%～50%	>3 Gy,100%	100%	100%	100%
发生恶心呕吐时间	—	3小时	2小时	1小时	30分	<30分
主要损伤部位	无	淋巴细胞	骨髓	骨髓	小肠	脑
症状和体征	—	白细胞减少	白细胞减少，出血，脱毛	白细胞减少，出血，脱毛	腹泻，发热，电解质紊乱	共济失调，昏迷，惊厥
危机期	—	—	4～6周	4～6周	5～14日	1～4小时
治疗	安慰	观察	输入粒细胞和血小板，抗生素	输血，抗生素，骨髓移植	补液补盐，可能需作骨髓移植	姑息
预后	佳	佳	保留	保留	不良	无望
死亡率	无	无	0～80%	80%～100%	100%	100%
致死时间	—	—	2月	1～2月	2周	1～2日
死亡原因	—	—	感染，出血	出血，感染，肺炎	肠炎，感染	脑水肿

仿Phillips TL. Radiation injury. In Wyngaarden JB, Smith LH, Jr, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine, 19th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1992, p 2354.

表 19-5
0.1 Sv 快速辐射时不同脏器在生存期间致癌风险的估计

癌瘤类型或部位	每10万人口中癌死亡率增加数	
	例数	%*
胃	110	17
肺	85	2
结肠	85	7
白血病（CLL除外）	50	14
膀胱	30	12
食管	30	8
乳腺	20	2
肝	15	8
性腺	10	3
甲状腺	8	40
骨	5	12
皮肤	2	30
其他	50	1
总计	500	3

*比未受辐射群体中同一脏器预期癌死亡风险的增加百分数。
CLL＝慢性淋巴细胞性白血病。
仿 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann ICRP,21:3,1991.（Elsevier Science Ltd. 惠允引用）

对寿命的影响

曾受大量照射的群体中，心血管、呼吸和其他非肿瘤性疾病以及各种类型肿瘤的死亡率都有增加。但在只受过轻度照射的群体中，这些影响都不明显，有些人似乎活得更长了。这使人想到小量放射效应可能有利于平衡[放射振奋性(radiation hormesis)]，不过此说确否还有待落实。

出生前辐射影响

胚胎植入前遭受辐射，最易死亡，以后在器官发生期间遭受辐射，亦易发生畸形及其他发育障碍。还有迹象提示胚胎与胎儿对辐射的致癌作用敏感。在各种生长和发育障碍方面，原子弹爆炸幸存者中，妊娠第8～15周遭受辐射时胎儿发生剂量相关性精神发育障碍和IQ积分出现剂量相关性减低的情况最为突出，其次是在第16～25周遭受辐射。

诊断

任何可能承担放射性损伤处理任务的部门，都应具有处理这种损伤的能力，拥有一支经过适当培训的工作人员和设备，随时应召工作。首先要检查辐射剂量，确定病人是否已受核素污染，深入了解辐射性质，胶片佩章（个人辐射剂量计）(film badges)及其他检测器测定情况。如已知或怀疑接触放射性核素，应作全身、皮肤、其他组织、血液、尿、体液等放射性测定，以鉴定核素，并对剂量作出评估。如有周身违和、食欲不振、恶心呕吐，或皮肤、结膜、黏膜有红斑、出血或感染等征出现，提示全身辐射量在1 Sv以上。最初24小时内淋巴细胞减少度亦随全身辐射量大小而异。粒细胞计数在最初24～48小时虽可暂时增高，但在此后2～4周内粒细胞与血小板计数减低，也与全身辐射量相关。淋巴细胞培养的细胞遗传学检查，亦可由染色体畸变反映辐射程度。

治疗

放射性损伤的处理，正确医学判断和急救处理是首先要务。因此即使病人已受到严重辐射，仍应注意检查其他类型的损伤，如烧伤、机械性外伤、烟雾吸入等。已知或疑有放射性污染时，处理伤员者应戴手套及其他防护服，注意隔离一切污染器材。

血液型急性辐射综合征的处理，除对症治疗外，与全血细胞减少性白血病的处理相似，包括反相隔离（保护性隔离）(reverse isolation)、抗生素控制感染、粒细胞和血小板输入（必要时）以及静脉输液（矫治脱水和电解质流失）等（第193章）。辐射量6～10 Sv的病人，应用集落刺激因子和白细胞介素可能有益。辐射量达7～10 Sv时，如有合适供体，骨髓移植可能起到救生作用（第166章），因此应早取骨髓和末梢血样，作组织配型。

局限性损伤的治疗，视解剖部位和损伤轻重而定。皮肤的干性和湿性脱失，是需要治疗的最常见损伤，一般以简单清洁处理即甚适当。但大型或溃疡性损害则需以羊毛脂覆盖，封闭敷料定时更换，严重损伤可能需切除坏死组织并予植皮。

对放射性污染，应采取措施减少核素的摄取和滞留。如污染区可作冲洗，口腔、鼻、支气管皆可灌洗，胃肠道必要时亦可导泻。其他能抑制特定核素摄取和滞留的措施可能也有必要。放射事故和核爆炸时可能释出放射性碘，造成甲状腺癌的明显风险，特别是对儿童。对可能的暴露者，应给予稳定量的碘化钾，以抑制甲状腺对放射性碘的摄取，但对碘过敏者除外。一定剂量的碘化钾，保护作用持续约24小时，

如能在暴露的同时给予碘化钾,收效最高。推荐剂量不一,决定于接受者年龄、甲状腺接触放射性的估计水平、妊娠及哺乳情况等,成人可用到100 mg,新生儿16 mg。

预后

全身辐射量在2 Sv以下的,无需或稍作处理,即能存活;辐射量2~10 Sv,适当处理下,存活率亦高。局限性损伤时,预后视辐射性质和反应轻重而定。轻度急性反应一般皆能恢复,迟发性反应则常不可逆而为进行性。

预防

由于电离辐射的致突变和致癌效应是无阈界的,因此任何不必要的接触都应避免,放射工作者和病人的接触量,也应保持在尽可能低的水平,尤须注意不要超过相关允许极限量,如职业性全身照射量的50 mSv/年。使用辐射或辐射源的单位,应设计合理,装备完善,一切可能受到职业性辐射的工作人员,都应接受专门培训和监护。由于室内氡是公众电离辐射的主要来源,因此也应采取措施,减少这方面的过多辐射。

非电离辐射

紫外线辐射

紫外线(UV)辐射谱(图19-1)通常还可分为3个区带:即UVA或"黑光带"(不可见光),315~400 nm;UVB,280~315 nm;UVC,200~280 nm,有杀菌作用。UV辐射对人体组织透入不深,因此损伤主要限于皮肤和眼。

病因学

对公众来说,最大的UV辐射源是阳光,辐射强度因纬度、海拔高低和季节而异。重要的人造来源有日光晒黑灯、电焊弧、等离子炬(plasma torches)、杀菌黑光灯(germcidal and black-light lamps)、电弧炉、热金属操作、汞蒸气灯和某些激光等。低强度来源有荧光灯和某些实验装备。

发生率

皮肤对UV照射的反应,常见于肤色白皙的人,包括日晒伤、皮肤癌(主要为基底细胞和鳞状细胞癌,其次为黑色素瘤)、皮肤老化、日光性弹力组织变性(solar elastosis)和日光性角化病等。眼损伤包括光性角膜炎(photokeratitis),可能为与高强度UV辐射短暂接触所致(焊工电闪),也可能是与强烈日光较长时间接触所致(雪盲);以及皮质性白内障(cortical cataract)、翼状胬肉(pterygium)等。

发病机制

UV辐射效应主要是由于它在DNA中吸收,产生嘧啶二聚体,使受到照射的细胞发生突变。DNA修复缺陷[如色素沉着性干皮病(xeroderma pigmentosum)时]、抑制修复酶的药物(如咖啡因)以及可使UV辐射吸收生成DNA光产物的光敏性药物[如补骨脂素、磺胺药、四环素类、萘啶酸、磺酰脲类、噻嗪类、吩噻嗪类、呋喃并香豆素类(furocoumarins)、煤焦油等],皆可使UV照射的敏感性增加。UV辐射的致癌作用,是由于UV对照射细胞的直接影响和局部免疫性的减低。日光中的UV的强度虽远逊于UVA,但在晒伤和皮肤癌发生中,作用更为重要,但UVA也能引起皮肤癌、晒黑、某些光敏反应和皮肤老化。

临床表现

参见第465章,第471章~第474章,第476章,第477章等。

预防

避免过多接触日光及其他UV辐射源,特别是皮肤白皙的人。可穿保护服,敷用UV辐射屏障性洗剂或乳剂,还可用阻断UV辐射的墨镜。职业性防护方面,美国职业安全和保健学会建议UV辐射时间>1000秒的,以1.0 mW/cm^{2}为限;<1000秒的,以1000 mW/cm^2(1.0 J/cm^2)为限。从全球来说,平流层

(stratosphere)中臭氧保护层已因氯氟碳类(chlorofluorocarbons)及其他空气污染物的作用而枯竭,臭氧每减少1%,到达地球的UV辐射量将增加1% ~2%,从而使非黑素性皮肤癌的发生率增加2% ~6%。

可见光

可见光是波长380 nm(紫)~760 nm(红)的电磁波(图19-1)。光照过少,能引起眼劳损和季节性情感障碍,而光线太强,则可伤及视网膜。

病因学

持续可见光正常会引起厌恶反应,保护眼睛防止光源性损伤,因此在正常观瞻情况下,除了日食时的太阳外,强烈到能造成视网膜损伤的光源是很少的。

发病机制

持续接受强度 >0.1 mW/cm^2 的照射(如凝视强亮灯光时),视网膜的光化学反应足可造成光化学性蓝光损伤;短时接受强度 >10 mW/cm^2 照射,则可造成视网膜烧伤(视映象大小而定)。

临床表现

见第465章。

预防

通常只要意识正常,一般即能防止视网膜受到过度光照损伤,但在可能受到高强度光源刺激(如碳弧、激光)处,适当培训、必要防护设备和眼罩等即不可少。

红外辐射

红外辐射(infrared radiation)是波长 7×10^{-5}m ~ 3×10^{-2}m范围的电磁波造成的。红外辐射所致损伤主要是皮肤烧伤和白内障。

病因学

潜在有害光源如熔炉、烘箱、焊弧、加热灯、金属或玻璃熔融等。

发生率和患病情况

热伤警觉一般即能及时作出回应,防止红外辐射烧伤皮肤。但眼内晶状体则甚易致伤,因为它不能感知和发散热量。因此吹玻璃工人、铁匠、烘箱操作工人和在加热与干燥灯周围工作的人,发生红外诱发性白内障的风险增加。

临床表现

见第465章。

预防

控制红外辐射危害,须对红外光源作适当屏蔽,可能接触红外辐射的员工应作培训,保护服和风镜(护目镜)亦不可少。

微波辐射

微波和射频辐射为频率3 kHz ~300 GHz范围的电磁波,所致损伤主要为皮肤和其他组织烧伤。微波和射频辐射还能干扰心脏起搏器及其他医用器材。

病因学

微波(microwave)与射频辐射(radiofrequency radiation)广泛用于雷达、电视、收音机、其他电讯系统,各种工业操作[如加热、焊接、金属熔融;木材和塑料制作;高温等离子区;家用电器(如微波炉)等]和医疗器材(如透热疗法和高热疗法)。

发生率和患病情况

工业用微波和射频辐射源所致孤立性皮肤烧伤、深部组织温度性损伤甚至高温性死亡,皆有记载。家用微波炉使用不当所致烧伤亦有报道。通常对损伤有警示作用的皮肤痛觉及温度觉障碍时,亦可因照射过度而致烧伤。其他文献中已有报道但尚未完全证实的影响还有白内障、生育障碍、发育失常、神经行为异常、免疫抑制、癌风险增高等。

发病机制

微波和射频辐射的生物学效应主要是热度方面的。由于此型辐射穿透性强,所致皮肤烧伤常累及真皮和皮下组织,愈合甚慢。

临床表现

见第61章及第108章。

预防

微波和射频辐射源应正确安装,注意屏蔽,可能接触的人,特别是装有心脏起搏器及其他敏感器材的人,须注意培训,加强监护。通常只有在微波和射频辐射能量密度 >10 W/cm² 时,才能检测到组织受热,因此只要回避这样的照射(现行联邦规范即有此内容),即可防止损伤。

超低频电磁场

超低频电磁场(extremely low-frequency electromagnetic field)的频率范围是 1Hz ~ 3000 Hz,包括与电力分配系统和装置中交流电相关的 50Hz ~ 60 Hz 电磁场。接触这样的电磁场,尚未发现有何危害,但有资料提示可能引起生育功能改变,致癌作用也已引起公卫方面的关注。

病因学

地球有天然发生的电磁场包围,频率范围从超低频区的低端到闪电放电时短时出现的射频。电线、显像管、变压器、汽车、家用电器、各种医疗设备[主要如磁共振(NMR)成像系统]等,亦可产生局限性电磁场,一般都比天然产生的电磁场强,如普通家用电器的电磁场通量密度(flux densities)可达 270 mG,而地球磁场平均只有 0.6 mG。

发生率和患病情况

超强磁场能影响电活性组织(神经、神经肌肉组织、心脏)和心脏起搏器,可使体温增高。流行病学研究曾对以下可能情况进行评估,结果尚未达一致:(1)儿童在家接触的较弱电磁场,可使发生白血病的风险增加;(2)公用事业男职工脑癌和白血病的发生风险可能增加;(3)孕妇与显像管长期接触,可使流产和娩出缺陷婴儿的风险增加。但以上各条,皆未落实。

发病机制

由于超低频率电磁场对组织的影响尚无任何生物学基础,这使流行病学资料的评估感到为难,特别是考虑到正常神经和肌肉活动时发生的 60 Hz 电流强度,比外界 60 Hz 磁场的 1mG ~ 10 mG 实际更强时。虽然如此,这样的磁场在某些模型中仍有影响离子转运、褪黑激素(melatonin)分泌和促进肿瘤生长的报道。

预防

安装起搏器的人,要回避强度 >0.5 mT 的电磁场,如变压器、加速器、NMR 系统和其他电器等,因此有此磁场的地区,应有警示信号。工人接触亦应限制。

超声

超声(ultrasound)虽常分类为非电离辐射类,但机械性震动波频率高(如 >16 kHz)而不可闻及,实际上不是电磁波谱的组分。长时接触高能超声的有害影响包括头痛、违和、耳鸣、眩晕、对声光过敏和末梢神经炎等。低水平接触的损伤作用尚未充分证实,有人认为可能对胚胎有不利影响,但亦待证实。

病因学

高能低频超声,在科学和工业上应用甚广,如用于清洁、去垢、塑料焊接、液相萃取、雾化、匀一化、乳化等操作,临床亦常用于碎石类处置。低能高频超声在分析化学和医学诊断(如超声图)中应用亦多。

发生率和患病情况

低频超声经空气传递或与人接触,已发现能对工人引起多种职业性损害,包括头痛、耳痛、耳鸣、眩晕、

违和、畏光、听觉过敏、末梢神经炎、自主神经性多神经炎等。人体接触高频超声源过多,也能出现类似症候,但医用超声成像的低能水平高频超声,尚未发现有何不良效应。

发病机制

超声的生物学效应,与机械震动的发生机制相似。

预防

防止超声损伤,须对超声源作好适当隔离和绝缘工作,在超声附近工作的人,应作好培训,发放护耳器材,每年须作听力和神经系统检查。

推荐阅读

American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1997 Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1997.

美国政府工业卫生学家会议制定的1997年辐射阈限值和生物学接触指数,对各型辐射职业性接触允许极限提出了权威性标准。

Mettler FA, Voelz GI. Major radiation exposure—What to expect and how to respond. N Engl J Med, 2002, 346: 1554 - 1561.

对可能发生的恐怖主义袭击后果的综述。

National Academy of Sciences/National Research Council: Possible Health Effects of Exposure to Residential Electric and Magnetic Fields. Washington DC, National Accdemy Press, 1997.

美国科学院、美国国家研究委员会发布的住宅电磁场对人体健康的可能影响。

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR): Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. New York, United Nations, 2000.

联合国原子辐射效应科学委员会2000年就电离辐射来源和效应向大会提出的报告,全面分析世界各地电离辐射来源、水平和生物效应(包括切尔诺贝利事故的影响。)

U. S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies. Rockville, MD, U. S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2001.

美国食品药品管理局药物评估与研究中心2001年就一旦发生放射紧急事故时如何安全有效地应用碘化钾为甲状腺阻断剂发表的官方指南,对环境中有放射性碘释出时碘化钾的保护作用及其依据,论述甚详。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,刘 星 校)

第20章

慢性中毒:痕量金属及其他

William O, Robertson

定义

在历史上人们早就认识到我们的化学环境是对健康的威胁。约公元前200年,已翔实记录了职业性汞"中毒"和铅"中毒"的爆发,人们也采取了相应的预防措施。在中世纪,砷中毒被用作政治武器。再晚一些时候,人们对工业毒物、儿童的"意外中毒"、成人中的故意使用过量、药物的有害作用、医院内用药的混乱,以及环境中威胁所有人的危险因素,有了越来越多的认识。患者的代谢变异性和遗传变异性决定了特定分子在苯丙酮尿症和6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏等等疾病中所起的影响,这已成为一个经常讨论的话题。随着我们对生命了解的加深,中毒这一概念的内涵也得到了很大的发展。但是使得Botox享有盛誉的是构成中毒的剂量,而不单纯是化学物质本身。

病因学

新的分析技术能迅速、彻底地鉴定出中毒并查明下述不同疾病实体的病因:水俣病(甲基汞中毒,可致畸形),伊拉克发生的上行性麻痹暴发性流行,导致4000人患病,400人死亡(亦由甲基汞所致);见于早产儿的"灰色综合征"(由氯霉素引起);石棉引起的间皮瘤;以及见于产业工人的肝脏血管肉瘤流行(由氯乙烯引起)。但未知数依然很多,需要对工业、家庭和环境进行周密的前瞻性监控。"合成化合物"越来越多,检测技术越来越精确,人们更倾向于雷切尔·卡森(Rachel Carson)的"寂静的春天"而非杜邦(DuPont)的说法"化学使我们的生活更美好",争讼之风日见增长的社会,进入了"毒性侵害"(toxic torts)时代,由此产生的后果,也使公众和专业人士陷于深切的忧虑和关注中。

许多金属和非金属在痕量时即可造成人类的疾病,特别是长期和反复暴露之后。在某些情况下,中毒是工作场所暴露的后果。在另一些情况下,疾病是由使用处方药或非处方药导致的,或为医疗措施(如血液透析)的副作用。偶然,此类中毒是自杀或他杀的结果。

过去数十年内,人们越来越意识到工业物质对健康造成的后果,联邦法规和州法规越来越严格,有关人员也害怕诉讼,这些情况结合起来导致更健康的工作场所。可是,大部分可能暴露于有害环境的劳动力被未必执行保护措施的小企业所雇佣。

长期暴露于低水平的痕量元素中,其后果是很难看出来的,这方面的知识依然十分贫乏。举例说,儿童和成人的急性铅中毒很容易诊断,但如果身体的铅蓄积越来越多,却没有贫血、绞痛,或明显的脑病临床表现,则其后果和其临床重要性(如果有任何重要性的话)都所知甚少。

对痕量元素之间的相互关系,人们亦所知甚少。举例说,炼铜工不仅接触铜,也会接触铅、锌、砷、金、银、镉和汞;在这些工人中,肺炎或其他急性疾病可能是两种甚至多种金属共同作用的结果。在另一些情况下,某种痕量元素的过量或不足可通过导致另一种痕量元素的缺乏或中毒而间接起作用。

铅

病因学

从前,铅中毒被描述为生活于圮废房屋(这种房屋内含铅的漆层剥落)中的儿童的异食癖。在过去

20年间铅中毒的发生率越来越低,其部分原因是油漆和含铅汽油的用铅量减少。多项研究将环境铅污染与交通密度的方式联系起来,认为主要的祸根是含铅汽油。

估计80多万美国工人的铅暴露程度可能有临床重要性。炼铅工人和冶炼其他金属的工人,矿工、焊工、制造蓄电池的工人以及陶工等,与铅接触的程度最高。汽车制造业、造船业、制漆业以及印刷业的工人面临的风险也很大,装饰房屋的油漆工和修理旧房屋的人也是如此。

当用铅焊接的壶、罐以及上了含铅釉的陶瓷制品盛放或烹调酸性液体时,这些容器会释放出铅来。爆破工和受雇于射击场的人可因接触高浓度的气溶胶而中毒。在美国南方,非法酿制的威士忌是铅中毒的一个重要原因。酿酒的蒸馏器用含铅的焊料连接,老式的含铅散热器用作冷凝器;20% ~90%非法酿制的威士忌样品中铅含量已达中毒范围。

在过去的几百年间,人们将乙酸铅加到酒里作为甜味剂,这种欺骗行为最终会导致死亡。近年,将铅加到各种草药和民间药方的做法已造成中毒。子弹留在体内也会引起铅中毒,尤其是当子弹留在关节内时,因为铅似乎很容易溶解在滑液中。子弹射入人体至出现铅中毒的临床症状,其间间隔从2天到40年。铅中毒也见于吃野禽却误将铅弹吞下的成人。铅制的家庭用品,如窗帘的铅锤被儿童吞下,并在其胃肠道停留很长时间,也能造成铅中毒。吸入汽油的蒸气也能导致铅中毒;有机四乙基铅似乎特别容易侵犯神经系统。

在某种意义上我们都中了铅毒;工业革命以前人体的含铅量是约2 mg。但当前在工业化社会里,一个人全身的铅含量是200 mg。每天平均摄入150 ~200 μg,其中5% ~10%被人体吸收。对儿童而言,此百分比甚至还要高些。

临床表现

铅的主要毒性效应表现于腹部、血液和神经系统。

胃肠道

铅绞痛的确切发病机制尚未明。这是一种痉挛性的、弥漫性的、通常很难消除的腹痛。常伴有恶心、呕吐、食欲不振、便秘,偶伴腹泻。疼痛可局限于上腹、脐周或腹部其他区域,其表现可与各种内科或外科疾病相似。

血液

铅能影响各种红细胞的酶系统,包括δ-氨基乙酰丙酸脱水酶和铁螯合酶。在血红蛋白合成过程中需要δ-氨基乙酰丙酸脱水酶来将乙酰丙酸共轭形成胆色素原;需要铁螯合酶促进二价铁与原卟啉Ⅸ的结合。铅中毒时的红细胞异常包括嗜碱性点彩。贫血于严重急性铅中毒时常见,可为正细胞、正色素性,但通常为小细胞、低色素性。此外,遗传性δ-氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏在很低的血铅水平时就会导致铅中毒。

神经系统

开始时中枢神经系统症状很不明显,常常被忽视。这些临床表现包括易激惹、协调障碍、失忆、感情不稳定、睡眠障碍、焦躁不安、倦怠、偏执、头痛、昏睡和头晕等。在更严重的病例,神经系统损害的临床表现包括晕厥样发作、定向异常、软弱无力、严重的心理损害、共济失调、呕吐、脑神经麻痹、局部神经损害的体征、精神病、嗜睡、癫痫样发作、失明以及昏迷等。严重的铅性脑病不仅仅见于儿童,脑部病变的临床表现偶然与占位性病变的表现相似。脑脊液的压力可以升高,蛋白质含量亦增多。视乳头水肿亦曾报道,围绕视神经盘有灰色的沉积物,并有视神经萎缩。对病死率和顽固的脑部损害而言明显的脑病表现是预后不良的征兆。有过两次或两次以上明显的脑病发作的儿童,大部分都有神经系统的后遗症。四乙基铅(一种有机铅)中毒可引起欣快感、神经质、失眠、幻觉、惊厥以及明显的精神病症状。

周围神经受损在成人比儿童多见。腕下垂和足下垂最为常见;腕下垂可以不对称,取决于患者的职业类型,还可以有感觉异常。脊髓也可以累及,其表

表 20-1

表明铅吸收过多的阳性筛查试验

全血铅	儿童	>10 μg/dL
	成人	>30 μg/dL
全血红细胞原卟啉或锌原卟啉	儿童	>35 μg/dL*
	成人	>50 μg/dL

*尚无正式数据,不能用于筛检。

现甚似肌萎缩性侧索硬化。

从20世纪80年代以来,越来越多的证据表明可能存在细微脑损伤而临床上没有明显的脑病证据。体内的铅越积越多,可能引起思考困难、情绪不稳定、智力和记忆力缺失、心理运动功能和视运动功能损害、神经传导减慢以及行为异常,这些表现既可见于儿童,也可见于成人,即使没有明显的中毒证据时也可以发生。一般认为,这些改变出现于血铅浓度为40μg时(在幼儿低于此浓度时也可以发生)。但科学界在这些观察有何临床意义方面意见分歧极大。

其他临床表现

在成人,肾脏常被累及(第120章),其特征性损害为间质性肾炎;病情进展时肾小球滤过率下降。也可能出现多关节痛、轻度肝功能障碍和排尿困难。曾报道过偶见心律失常和心脏肥大,肝功能异常也有报道。铅很易通过胎盘,因此人们认为这与自然流产率的增高有关,还可能损伤胎儿的中枢神经系统。

诊断

在成年人,要诊断铅中毒必须有很高的疑诊指数,并进行详细的外周血红细胞嗜碱性点彩检查:与铅接触的工人必须接受铅筛查。血铅容易被原子吸收分光光度法或阳极溶出电伏法(anodic stripping voltometry)检出。因为铅干扰铁结合进血红素而使尿中粪卟啉增高。用荧光测定法能迅速测出红细胞原卟啉(EP),红细胞原卟啉和锌原卟啉(ZPP)都是铅中毒可靠指标,但缺铁性贫血时其水平亦升高。表20-1列出铅吸收过多的一些指征。

如果血铅超过(25~40)μg/dL,则不允许再从事有铅暴露的行业。当前,美国的26个州有铅登记制度以监控州内所有的铅分析测定,试图减少铅中毒问题。

治疗

3种螯合剂一直用来与铅紧密结合,使之出现生物学失活,并从组织排出(表20-2)。二巯基丙醇(英国抗刘易斯毒气剂,BAL)以油剂形式供肌肉注射,乙二胺四乙酸二钠钙(依地酸钙钠,$CaNa_2$-EDTA)既能肌肉注射亦能静脉注射;而D-青霉胺则口服给药。这3种能与铅螯合的药物均有明显的副作用,因此只能在仔细考虑后用于轻症的铅中毒患者。因为摄入体内的铅大部分储存在骨中,用药后临床症状的缓解和血铅(或EP或ZPP)的降低可能都是暂时性的,随后由于铅从骨内动员出来血铅水平再次升高,并出现再中毒的症状。在这样的患者,可能需要再次使用螯合剂。现在已采用更新的毒性更低的二巯基丙醇类似物二巯基琥珀酸(2,3-dimercaptosuccinic acid,DMSA)和二巯基丙磺酸盐(dimercaptopropanesulfonate,DMPS),因能口服,使用方便,希望能加强效力并减少并发症。

如果摄入的铅仅损伤中枢神经系统以外的组织,则治疗通常能取得成功,但若出现脑病则治疗往往效果不佳。患铅中毒脑病的儿童和成人治疗后均可能遗留精神活动方面的缺陷。

虽然美国疾病控制和预防中心(CDC)曾说过,对儿童来说可接受的血铅浓度为 > 10 μg/dL,但关于此具体数字仍在进行激烈的争论。美国自20世纪

表20-2

螯合剂治疗铅中毒方案

	儿童*	成人*	疗程
$CaNa_2$-EDTA	50 mg/(kg·d)肌肉注射†或静脉注射,或1500 mg/(m^2·24 h)(严重病例);1000 mg/(m^2·d)(轻度至中度中毒)	1.0 g溶于5%葡萄糖中静脉注射,2/d,或2.0 g/d分数次肌肉注射;长期治疗方案:1 g肌肉注射每周3次†。至铅负荷降低到满意的水平	3~5天
BAL	3 mg/kg分次肌肉注射,或300~450 mg/(m^2·24 h)(分次给药,每4h一次)	2.5 mg/kg分次肌肉注射	3~5天
2,3-二巯基琥珀酸(DMSA)‡	10 mg/kg每日3次,共5日;随后每日2次,共14日		

* $CaNa_2$-EDTA与BAL通常合用于有症状的患者。

† $CaNa_2$-EDTA肌肉注射时必须用普鲁卡因。

‡ 被核准只用于儿童的孤品药(orphan drug),但成人也在应用。

70年代从汽油中清除铅以来,血铅水平已大为下降。血铅 > 10 μg/dL 的儿童人数已由1978—1980年的88%,减至2002年的<3%。但随后并未测出智商的上升,倒是活动过多、攻击行为以及反社会行为都增加了。

汞

病因学

汞的使用已有2000年以上的历史。有60多种职业涉及汞暴露,包括氯碱工业、农药、杀虫剂和杀真菌剂制造,含汞仪器、灯具、霓虹灯、电池、纸、油漆、染料、电器设备和珠宝制造,以及牙科补牙操作。但是,近年来牙科中的汞暴露已大为减少。

除了职业性或工业性暴露外,因疏忽含汞农药污染了谷物,有意、无意吞服或注射元素汞或汞化合物,这些都能导致汞中毒。过去,汞在医学上用作导泻药、补牙粉以及抗蠕虫药。今天,汞在治疗中已失去其地位。

临床表现和治疗

汞的生物学效应、组织分布和毒性取决于汞进入身体的方式。

金属汞

元素汞在环境温度条件下为液态,但在搅动和轻微加热时可成为蒸气。大量的汞用于填牙的银汞合金;多至10%的牙科诊所内汞蒸气浓度过高;汞意外溢出可导致汞中毒。金属汞暴露最严重的场所是工业企业。吸入大量含汞气溶胶可导致寒战、发热、咳嗽、胸痛及咯血;X线检查发现肺部有弥漫性浸润。元素汞氧化后容易从肺泡吸收;随后能进入脑部。汞暴露程度轻时,中毒症状多难于捉摸,很难诊断。失眠、神经质、轻度震颤、判断力和定向力障碍、思维效率降低、情绪不稳定、头痛、疲乏、性驱力丧失以及抑郁为早期的临床表现,但临床上见到这样的表现时常错误地将其归因于心理因素。也可能出现腹部痛性痉挛、皮炎及腹泻,患者会主诉口中有金属味。当中毒更严重时,可见到四肢不自主的震颤。随后可能出现其他汞中毒的征象,包括弱视、多发性神经病、红皮病、肢痛症、牙龈肿胀、牙周围可见蓝线、多涎和感觉异常。慢性汞蒸气暴露的主要临床表现可为肾损伤,包括肾病综合征。元素汞暴露所致的临床表现各种各样,其部分原因似为汞氧化为盐并随后通过肾、唾液和尿排泄的速率不同。螯合疗法的价值尚未肯定。

由于汞在体内代谢,血液和尿中的汞水平不能用作诊断的可靠证据,只有在给药增加汞在尿中的排泄后,才能找到明白无误的汞中毒证据。在大多数病例,脱离与汞的接触或用螯合剂治疗后症状能得到改善。

反之,即使大量金属汞经口吞人通常也不会导致临床症状。将液态的汞吸入肺部通常也不会造成什么危害,然而X线检查可见肺内有多数汞形成的清楚的小球状阴影,而且阴影能存在多年。即使将汞经静脉注入人体,除了肺内密度增高阴影(可能持续数十年)和皮下组织异常或轻度呼吸窘迫外,也可能找不到其他异常。

无机汞

汞盐(如 $HgCl_2$ 和 Hg_2Cl_2)暴露主要见于工业企业,多因摄入所致。$HgCl_2$ 的毒性远较 Hg_2Cl_2 为高。主要的临床表现见于胃肠道和泌尿系统,如蛋白尿、尿沉渣中的颗粒管型、肾病综合征、肾小管损伤所致的脓尿症。在某些病例,可能出现严重的少尿,甚至无尿。此外,也可能见到腹泻、腹痛、肝功能异常以及较轻的中枢神经系统疾病。横纹肌溶解也有报告,此时肌酶明显升高,并出现肢痛。螯合疗法以选用DMSA为佳,因为较老的药物可能增加无机汞向中枢神经系统的透入。

有机汞

甲基汞是见于杀真菌剂中的强有力的致畸剂,在肠道中容易吸收,吸收后广泛分布于身体各部分,容易通过胎盘进入胎儿,也容易进入乳汁。约10%吸收的甲基汞积聚于脑中,随后导致的损害大半为不可逆的。曾报道过这样的案例:水体被工业生产污染,随后元素汞和有机汞经生物转化形成甲基汞。甲基汞被鱼所摄入,鱼又被人食用,结果造成甲基汞中毒的大流行。其他流行也见于人食用被有机汞农药污染的谷物后或动物摄食经有机汞处理过的种子后。

日本水俣和新潟和伊拉克、危地马拉、巴基斯坦和美国出现过的有机汞中毒流行,已导致很高的死亡率和数量大得骇人听闻的永久性脑部损伤。除了元素汞中毒所致的较轻的症状外,中枢神经系统症状还包括严重的感觉异常、构音困难、共济失调、视野缩小、失听、失明、小头、强直状态、瘫痪和昏迷。预防比任何疗法都有效得多。

砷

病因学

砷广泛存在于自然界;地壳中砷的浓度为(2~5)/10亿。在某些井水中砷的浓度高得异乎寻常。砷用于玻璃、涂料、纺织、制革、镀青铜等工业和木材防腐;用于多种合金,兽医用药;某些除莠剂、杀虫剂、杀啮齿动物剂;用作火盐(fire salt)以产生五彩缤纷的火焰;农民和酒商也要用砷。全世界生产的三氧化砷中,约一半被美国的工业企业所用。使用某些草药制剂,饮用非法酿制的威士忌,燃烧经砷酸盐处理的木柴,服用含砷的民间药物或处方药,也会导致砷中毒。与汞不同,有机砷对人的毒性比无机砷小得多。一直都在大量食用贝类(如蛤、蚝、贻贝等)的沿海居民,尿砷排出量可能比正常值高出3~4倍,但因一般都是有机砷,故风险不大。

元素砷没有毒性,即使摄入量很大时也是如此。砷有3种毒性形式:五价盐、三价盐以及三氢化砷气体。地壳中的砷和大部分食物中的砷都是毒性最低的五价砷盐。三价的砷盐毒性大于五价砷盐,也更容易在体内积聚。三氢化砷毒性极大,为金属砷化物水解产物,或为酸或初生态氢作用于砷化合物时产生,特别是提炼某些金属时。三氢化砷用于电子工业,能从污水处理厂释放出。

临床表现

砷(三氢化砷,AsH_3)中毒通常来势汹汹,常为致死性。症状通常在暴露后1~6小时出现。急性三氢化砷中毒的特征性表现为发热、头痛、肌肉疼痛、恶心、呕吐、上腹痛、排尿困难、以及暴发性的腹泻。因为砷极易与红细胞结合,砷中毒的早期就出现溶血性贫血和血红蛋白尿症。外周血中可见红细胞影。可见严重的缺氧和发绀。症状出现后头几天内即因急性肾小管坏死(偶因肾皮质坏死)而出现肾衰竭。肾衰竭可伴以休克和脑病(特征为情绪激动和定向障碍)。骨髓抑制和心肌损伤亦可出现。未死于难治性血管损伤的患者常出现亚急性砷中毒的表现(见后文)。从砷中毒恢复的患者可能发展为慢性肾衰竭。

砷摄入

砷摄入所致的症状可能隐匿不显,也可能是突发痉挛性腹痛和腹泻,决定于摄入砷量和形式,其他急性症状还包括恶心、呕吐、言语困难、发绀、头痛、血尿和软弱。也可能出现感觉过敏、肌肉痛性痉挛、结膜炎、虚脱、极度口渴、眶周肿胀、鼻出血和耳鸣。患者会诉说口中有金属味,呼气有大蒜味,这些症状亦可见于硒、碲、磷和二甲基亚砜(DMSO)中毒。中毒后第一周内可能出现的临床表现包括黄疸、血尿、肝大伴肝酶异常;心电图异常;可能致死的心肌病;心包炎;横纹肌溶解;肺水肿;脑病的证据;癫痫样发作;肾功能障碍;肾衰竭伴急性肾小管坏死以及呼吸肌麻痹。

中毒第一周后最突出的临床表现为对称性多发性神经病。首先,突出的表现为感觉障碍,患者诉说呈手套-袜状分布的烧灼样感觉。随之几乎立即出现运动障碍:反射减弱或消失。神经病偶然为单侧性。曾报道少数患者出现迁延不愈的脑病和(或)精神病。在亚急性中毒的患者,指(趾)甲上可见Aldrich-Mees线(白色横纹);就如大蒜味一样,此种现象亦可见于其他痕量元素中毒。

慢性砷暴露可致皮肤损害,尤其是色素沉着过度(砷黑变病)以及角化过度(主要发生于手掌和足底)。也可能出现脱发和所谓雨滴状色素脱失。在约5%~10%的慢性砷暴露者,皮肤癌于5~25年以上的潜伏期后出现。皮肤癌往往为多发性,主要位于躯干和上肢。被砷污染的深井水取代了被细菌污染的地表水后,在印度出现了砷中毒流行。在美国,过去此种皮肤癌最常见的原因是药用Fowler溶液(无机三价砷剂)。当前,大部分砷中毒病例出现于职业性暴露之后,已知一小部分病例起因于慢性接触砷含量高的井水之后。对金矿和锡矿矿工、葡萄园工人、羊消毒液工厂(sheep-dip factories)工人,以及熔炼工进行的流行学研究表明,这些人中肺鳞状细胞癌的发病率明显增高,与三氧化二砷暴露的强度和时间相关

的支气管癌的风险亦增高;而吸烟能使所有这些风险都增高。美国联邦政府指令降低饮用水中砷允许度,从 50 ppm 减至 10 ppm,对此仍有很大争议,因为此举的依据几乎完全是以印度、孟加拉、智利和台湾等地资料推导的,而美国饮用水中的砷和由此所致病变的情况几乎从未有过。

诊断

通常于砷暴露 2~4 周后,皮肤、指(趾)甲和毛发中才能测出含砷,但偶然毛发中的砷积聚出现更早。如果疑诊为砷中毒,可用原子吸收分光光度法或中子激活技术测量血、尿、毛发或指(趾)甲中的砷浓度;但就如汞中毒的情况一样,测得结果可能很难作出准确的解释。毛发分析一般只用于流行病学调查,而不用于个人测定。

治疗

治疗首选二巯基丙醇(BAL)。暴露后头 24 小时内即应使用该药。如果 BAL 使用得过迟,就不大可能见到症状的改善,很多病例的外周神经病治疗无效。也有人报道说,急性中毒症状出现后迅速进行换血或透析则病情能够改善。也可以使用青霉胺或口服二巯基琥珀酸(DMSA)。

常与血透析有关的痕量元素中毒

锌

正常的成人体内,锌含量为 1.5~3.0 g。锌的每日摄入量通常为 5~35 mg。过去几十年来,人类膳食性锌缺乏一事已被充分肯定,在对当地膳食补锌后,即被矫正。而以锌治疗感染,在发达国家大行甚道,尽管支持这样做的依据是很少的。急性锌摄入能引起呕吐,偶尔还可引起其他短暂肠道症状,但一般不致构成永久性损害。锌也未被认为是致癌物或能造成生育风险。依地酸(EDTA)螯合及全肠灌洗能加速锌的清除,但在非透析病人中,毒性损害的证据也不比它在治疗功效方面的有利证据更为可靠。

在体内锌与肝脏内合成的金属硫蛋白结合,通过尿和胃肠道排出体外。锌对红细胞和血浆蛋白质都有很强的亲和力。因而,锌并不能通过透析膜而丢失;反之,在血液透析过程中血锌浓度却能明显增高,这取决于透析液的成分。确切的资料证明,此时的锌有两个来源:用以防止透析盘管松开的橡皮膏(含氧化锌)以及透析液中的水。

锌中毒的临床表现不一定与血浆或全血的锌水平相关。恶心、呕吐、食欲不振、昏睡、易激惹、虚弱、腹痛和贫血是最常见的临床表现。其他临床表现可能包括腹泻、肌肉疼痛、淋巴结病、血淀粉酶过多伴或不伴胰腺炎、肠出血、血小板减少、尿过少、低血压,以及肾衰竭伴肾小管坏死。注射大量的锌可致死亡。口服或非口服锌剂导致中毒后均可出现肠道症状。

焊工、熔炼工常暴露于气溶胶状态的锌,会出现锌烟雾热,其特征为寒战、发热、肌痛、金属味、咳嗽、恶心、昏睡,偶见咯血。X 线检查可见肺部弥漫性浸润影,亦可能出现肺功能障碍。所有这些临床表现通常均能于停止暴露后迅速消失。若肺功能障碍迁延时间更长,则此种情况被认为系工人同时接触的其他金属所致。

铝

铝所致的透析痴呆可能是致命的疾病。其原因常是透析液中所用的自来水。某些水体天然就含有高浓度的铝。在另一些情况下,人们一直将硫酸铝加到社区水供应中以除去有机物质。还有一些情况下,与透析液相比,用以降低硫酸盐水平的口服含铝凝胶更易造成铝中毒。如果口服的氢氧化铝用于非透析的肾衰竭患者,则脑病综合征罕见于成人;而看来幼儿患脑病综合征的风险特别大。透析脑病仅见于反复透析之后,通常持续数月至数年。腹膜透析也可能合并脑病。

早期的表现包括全身不适、记忆丧失、及特征性的言语障碍。病情进展时出现构音困难、扑翼样震颤、肌强直性颤搐、痴呆、嗜睡及癫痫样发作。脑电图示缓慢的对称的棘波,伴有阵发性的 δ 波活动和高电压。采用反透析法或去离子治疗以明显降低严重透析痴呆的发病率,但越来越多的证据表明,长期接受透析的患者可出现轻度的脑病,特征为精神性运动功能障碍、记忆缺陷、虚弱以及轻度肌强直。

铝中毒不常见的临床表现包括肌痛、近端肌病以及严重骨发育不良所致剧烈骨痛,维生素 D 治疗无

效,以后可致骨折。铝沉积在钙化的骨-类骨质接合处,骨形成受到损害(第475章,第477章,第480章)。铝也能干扰甲状旁腺功能,并可伴有心肌病。铝中毒还有一个特征,即小细胞性贫血;其机制尚未明,可能在一定程度上与铝能结合转铁蛋白及使铁不能结合进血红素有关。

从事铝加工或制造,陶瓷或炸药制造,或焊接者可能暴露于含铝气溶胶中。随后可能出现肺肉芽肿、纤维化;某些患者还可以出现纤维化后气肿,即铝土冶炼工中的Shaver病。从事铝冶炼的工人可能出现喘鸣、胸闷、以及气道梗阻(作坊哮喘,potroom asthma)。

血清铝水平通常并不能反映身体的铝负荷。可用去铁胺动员试验帮助诊断铝中毒,但此试验也会暂时加剧脑病。

虽然铝中毒脑病常为致命的,但在某些病例停止铝的服用后脑病可以消退。去铁胺治疗可能有益。尿毒症患者对社区中铝含量高得异常的水供应须有高度警惕。

铜

如果透析液中的水通过含铜的管道供应,则透析液中的铜水平可能很高,铜对红细胞可能有毒性,会损伤细胞并抑制许多红细胞酶。铜中毒主要的临床表现包括溶血和胃肠功能障碍。恶心、呕吐、腹泻、腹痛、发热、寒战、溶血性贫血、黄疸、血红蛋白尿及肌痛等均常见。也可能出现肌红蛋白血症、坏死性胰腺炎、肝坏死及严重的白细胞增多。

有意或意外地摄入也可能造成铜中毒。铜摄入后随之出现呕血、黑粪、肝坏死及休克。

工业生产中与铜接触可能出现一过性肺部表现(金属烟雾热),罕见的情况下可见毛发发绿。与铜的接触停止后这些表现迅速消失。

钴

肾衰竭的患者可能出现组织钴浓度升高,原因常为摄入含钴制剂以治疗贫血。钴中毒临床表现包括恶心、呕吐、食欲不振、耳鸣、外周神经病、碘摄入受阻所致甲状腺肿大、神经源性聋、高脂血症、视神经萎缩及肾小管损伤。

在工业生产中与钴接触者偶然会出现心肌病。接触极微细钴粉尘的工人会出现肺间质纤维化及肺心病。用以制造关节假体的合金中常含有钴。曾报道过这样的病例:移植假体后9个月至4年出现关节痛、假体自发脱位及骨坏死,其原因似为对合金中所含钴产生反应。

其他金属

接受血液透析的患者,组织尤其是肝脏中的锡浓度也常增高。但未曾接受透析的尿毒症患者体内,锡水平甚至更高。迄今为止,尚无确切的证据表明具体的临床疾病肯定与体内升高的锡水平有关。

接受维持性血液透析的患者常因贫血而接受铁治疗。在这样的患者,胃肠道外给铁后可能出现含铁血黄素沉着症,偶尔出现血色素沉着症;口服铁剂后偶然也会出现此种情况。血清铁蛋白浓度可超过500 ng/mL。也曾描述过近端肌病。在含铁血黄素沉着症即将出现或已经出现时,去铁胺治疗可能降低身体的铁负荷。

镉

病因学

美国每年有1000万磅的镉用于工业生产。此种金属是合金的成分;用于导电体制造和电镀业;亦见于陶瓷制品、涂料、义齿、塑料稳定剂以及蓄电池内。镉也是锌冶炼副产品,也用于摄影、橡胶、发动机及飞机产业。空气中镉多来自镉冶炼、金属加工炉以及燃煤和石油。

临床表现

镉烟雾所致的急性中毒能产生很具特征性的临床征象。暴露4~10小时后出现呼吸困难、咳嗽和胸骨下不适,经常伴有显著的肌痛、疲倦、头痛及呕吐。在某些严重的病例,可能出现喘鸣、咯血以及进行性的呼吸困难(肺水肿所致),可伴有低血压和肾衰竭。

在大部分病例,肺部表现可迅速消退,但肺功能异常则可持续数月之久;在这些病例,肺活量降低,并出现限制性缺陷(restrictive defect)。肺水肿偶可致命。

经口摄入大量的镉可致恶心、呕吐和腹痛,常伴

有软弱、衰竭和肌痛。胃肠炎于镉摄入后不久即出现，持续时间不短于24小时。

接触含镉气溶胶至少10年称为**慢性镉暴露**，在少数患者可致肺气肿。此种肺气肿并不伴有支气管炎，并可在停止工业性暴露后数年方出现。镉暴露至少10年的工人也可能出现嗅神经损害；在某些病例嗅神经损害可发展为完全的嗅觉缺失。

经气溶胶或经口镉暴露最常见的长期后果是蛋白尿。长期接触大量的镉后，镉能从尿中排出达数年之久，伴有近端肾小管损害。蛋白尿可能伴有糖尿和氨基酸尿。进行性肾衰竭随蛋白尿和肾小管损伤而出现的情况罕见。

镍

病因学

镍用于各种合金、铁壳箱盒、滚珠轴承及心和关节假体；亦用于镀镍工业；或用作催化剂；用于磁带、染料和颜料；以及用于丙烯酸塑料。镍可见于石油和煤中；以及柴油、土壤和空气中。空气中镍也可能来自焚化炉。

镍是强烈的接触变应原；对人类而言镍所致最常见的副作用为镍皮炎，此种皮炎可为持续性，也可能十分严重。在对镍过敏的人，含镍的义齿、珠宝、起搏器，甚至通过含镍针头静脉给予的液体都可能引起严重的系统性反应。若人工关节或心脏瓣膜中含镍，则其移植可能因对镍的反应而失败。在难治的镍皮炎，限制膳食中的镍可能是有益的。

临床表现和治疗

镍化合物中毒性最大的是镍与一氧化碳反应产生的羰基镍（nickel carbonyl）。工业性含镍气溶胶暴露后立即出现头痛、困倦、胸骨下疼痛、恶心和呕吐。经过1～5天的潜伏期后，患者会出现发热、寒战、呼吸困难、胸闷感（有时多痰，且痰带血丝）、肌肉疼痛，软弱、和疲倦。肝酶浓度可能显著升高。在严重的病例，随后出现发绀、进行性呼吸困难以及惊厥，接着可能死亡。首选的治疗药物是二乙基二硫代氨基甲酸（二硫卡，Dithiocarb）；二巯基丙醇（BAL）为备选药，但效力不及二乙基二硫代氨基甲酸。虽然现在羰基镍所致的凶险的肺炎已很罕见，但在焊接等行业中镍所致的较轻的肺部毒性可能被归入笼统的**金属烟雾热**（metal fume fever）中，而未被认出。

致癌作用

镍被认为是一种强烈的呼吸道致癌物。对炼镍工人的研究表明，其患肺癌的风险增加5倍，患鼻癌的风险增加150倍，患喉癌的风险亦大为增加。与镍接触的工人卒中险最高的行业为焙烧、冶炼以及电解。通常患肺癌、喉癌和鼻癌的工人至少已与镍接触10年。鼻黏膜活检发现，很大比例的镍业工人有癌前性上皮发育异常。因为患癌的风险极高，所以与镍密切接触达10年以上的工人，可能需要每年接受鼻黏膜活检以及每4～6个月接受痰细胞学检查和X线检查，以便于二级预防。镍业工人的呼吸道癌症发病率既取决于镍暴露的程度，也取决于辅助致癌物，特别是吸烟的效力。除了镍矿工人和炼镍工人外，工业性的镍暴露与患癌风险增加之间的关系尚无有说服力的证据。

铊

病因学和发病机制

铊用于光学透镜、珠宝、低温温度计、半导体、发光管、染料和涂料、闪烁计数器以及烟火等。铊与银能制成不锈的合金；与铅能制成抗腐蚀的合金。铊可能是制铅和制锌的副产品。在某些地区，铊仍是杀啮齿动物药、农药和杀虫药的成分。铊能通过呼吸道、胃肠道或皮肤进入人体。正如许多其他痕量元素一样，铊与巯基基团有很强的亲和力，因此能干扰许多酶系统。此外，铊能进入细胞，与细胞内钾交换。

临床表现

为自杀而服用含铊物质引起的铊中毒可为急

性,且来势凶险;铊中毒亦可为慢性而不易察觉。急性铊中毒的临床表现包括恶心、呕吐、呕血、头痛、昏睡、腹痛、腹泻(可为血性)、失眠、肌痛、肌肉软弱、发热、多汗、极度烦渴、精神错乱、谵妄、癫痫样发作、昏迷以及呼吸衰竭。至少10%的急性中毒患者死亡。

在出现铊中毒后至少存活1周者,以及接触铊的数量较少者,最可能出现的临床表现为混合的感觉性和运动性外周神经病(通常为痛性)以及脱发。虽然头发全部脱落,但面部的体毛、腋毛、阴毛,以及内侧1/3眉毛不受影响。运动神经功能表现可能十分突出,上行性麻痹(主要为运动性)与Guillain-Barré综合征相似。急性和亚急性铊中毒时均常见腹部绞痛、恶心和呕吐;在临床表现中这些症状可能非常突出,结果这样的中毒者可能被诊断为急性阑尾炎。亚急性铊中毒的其他临床表现包括痴呆、头痛、疲倦、睡眠障碍、难以消除的口渴感、幻觉、视神经炎所致的失明、阳痿、闭经、牙龈变蓝色、小叶中心性肝坏死、直立性低血压、麻痹性肠梗阻以及肌阵挛性颤搐。可能累及多数脑神经,但第Ⅷ脑神经几乎总能幸免。心电图可能显示心律失常及低钾血症样改变。

诊断

铊的水平能从血液及尿中测量出,但即使在临床表现很明显的铊中毒时血液中的铊水平也常常很低,从而造成误导。因为铊从尿中排出,测定24小时尿中的铊含量更为可靠。

有些病例问不出职业、环境暴露史,亦无故意摄入史。见到难以解释的腹痛、神经异常和脱发,应考虑有无铊中毒的可能。

治疗

铊中毒的治疗包括血液透析,还可能包括口服普鲁士蓝。血液透析能除去多至一半的身体铊负荷。普鲁士蓝或活性炭口服后能将铊吸收,结果粪铊浓度增高。铊在体内的半衰期约为1个月,通常需要反复透析。

预后

多至30%的铊中毒者遗留某些后遗症。神经病可持续数月方消退,有些患者遗留不同程度的痴呆、神经病、共济失调、视觉障碍、脱发以及肌阵挛。

硒

病因学

硒容易通过胃肠道及肺部吸收,正常情况下硒的摄入量变化极大,取决于当地土壤中的硒含量如何以及所消费的食物来自什么地区。硒元素广泛用于涂料、玻璃、电子、陶瓷以及钢铁工业;硒有抗氧化的性能,故在传统医药和备择医药中亦广泛应用。

临床表现

已经明确在学步的儿童中存在**硒缺乏综合征**。此外,在中国已发现弥漫性心肌病(克山病)与土壤以及血液中硒浓度低有关,补充硒以后克山病的发病率已大为降低。

人类**硒中毒综合征**可分为急性和慢性中毒。过度接触硒烟雾会出现一种或多种下述临床表现:肠功能障碍、头晕、情感淡漠、倦怠、苍白、神经质、抑郁、毛发和指(趾)甲、脱落、呼气有大蒜味、以及口中有金属味。可能还有喉痛、呼吸困难、和咳嗽。脱离职业性暴露后症状通常消失。摄入过量的硒,症状和体征包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲不振、疲乏、喉痛、关节痛、情绪不稳定、口中有金属味、呼气有大蒜味、指(趾)甲变脆、毛发变脆、脱落、皮肤呈青铜色、肝功能障碍和弥散性皮炎。硒负荷增加可能与龋齿发病率的增加有关。迄今为止,还没有一种对硒过多或中毒的治疗(支持疗法除外)肯定是有益的,因此现在不主张进行螯合治疗。

流行病学

20世纪60年代在中国观察到一次给人以深刻印象的慢性硒中毒流行。因为人们现在宣传用含硒的非处方药来补硒,亚急性和慢性硒中毒的发生率可能会上升。

其他有毒性的金属

镁

镁中毒主要见于长期暴露于二氧化镁气溶胶的矿工。镁中毒的临床表现限于中枢神经系统,俗称"镁疯"(manganic madness)。镁在人体内主要集中于基底神经节及小脑,从而导致锥体外帕金森样面容、强直和行走困难。其他表现包括强迫行为(包括唱歌、跳舞、打人和奔跑),爆发性不随意的大笑,头痛,肌肉无力,震颤,嗜睡,肌张力过低,后退和前冲步态,痴呆,言语障碍,易激惹,多涎,阳痿,睡眠过度以及记忆力缺陷。在某些病例,精神症状可能成为突出的表现。已知透析液受镁污染或摄入过多的镁可致腹痛、肝功能障碍及胰腺炎。镁中毒的分子机制仍未明,镁中毒尚无有效疗法。

钡

钡的化合物用于印刷、油漆、玻璃、纸张、皮革、肥皂及橡胶生产,陶瓷、塑料、油脂及染料工业,用作燃料的催化剂,用于杀虫剂、杀啮齿动物剂及脱毛剂。意外或故意摄入大量钡剂后,会出现腹痛、呕吐及肠蠕动加强。若摄入量足够大,则细胞内的钾被置换,这导致严重的低钾血症,低钾血症又导致弛缓性麻痹,可能是危险的心律失常、肾衰竭以及呼吸麻痹。也曾描述过氯化钡皮肤灼伤后出现钡中毒的案例。治疗包括投用含钾制剂及促进钡的排出。也有钡灌肠后出现严重变态反应的病例,但这是由钡剂还是防腐剂引起,则尚不清楚。

与钡剂接触也可引起肺尘埃沉着病,此病于暴露于气溶胶1年或更长时间后发生。胸部X线检查时两侧肺部均可见分布广泛的密度高的结节影,直径达4~5 mm。但无明显的纤维化,亦无明显的临床症状或体征。停止职业性暴露后结节常会消退。

硼

确切的硼中毒案例极为少见,尽管出现明显的急性硼暴露。摄入硼酸可致恶心、腹泻、贫血、癫痫样发作,各种以密集的红斑、脱屑、表皮脱落为特征的皮肤损害,以及明显的脱发。此外,从事职业活动时暴露于高能燃料中的乙硼烷(B_2H_6),可导致急性肺水肿,停止暴露后肺水肿可以消退。氢化硼(硼烷,B_5H_9)可导致痴呆、皮质性盲、聋、癫痫样发作、酸中毒及心脏停搏。也曾观察到亚急性轻度器质性脑综合征。

锑

工业性的锑中毒极为罕见,也罕见因故意摄入或因疏忽而摄入从廉价的搪瓷器具中释出的锑而中毒者。急性中毒的临床表现包括恶心、腹痛、虚弱、头痛、呕吐、腹泻、呕血、肌痛、肝功能异常、急性肾小管功能障碍、电解质异常以及循环性虚脱。气态的SbH_3(锑化三氢)的毒性与砷相似,能导致中枢神经系统毒性及溶血。为治疗而注射锑剂后出现的副作用包括恶心、呕吐、咳嗽,以及肌肉和关节疼痛。肝功能障碍以及心律失常,包括 Adams - Stokes 综合征,也可能出现。锑也被认为是一种能导致金属烟雾热的金属。经口摄入所致锑中毒的治疗方法包括洗胃使用活性碳,以及使用二巯基丙醇或其毒性较低的类似物如二巯基琥珀酸或二巯基丙烷琥珀酸。

铬

铬广泛用于金属和镀锌工业以及染料、搪瓷和油漆制造。铬酸盐暴露与肺癌和某些上呼吸道癌症发病率的增加有关。此外,铬暴露的工人可能出现近端肾曲小管功能障碍,且常患鼻中隔穿孔。

钼

在动物,钼中毒可导致腹泻、贫血、脱毛、生长减慢以及骨和关节异常。人类的钼中毒尚未得到确切的报道。

铂

在铂工人中能观察到的主要副作用是变应性肺部反应,包括支气管哮喘。

钚

因为钚有放射活性,在实验性模型中是强有力的

致癌物。一般说，钚工人一直得到良好的保护，但最新的资料表明职业性钚暴露可能是一个大问题。一些流行病学研究已表明意外的社区钚暴露已造成某些癌症和胎儿畸形发病率上升，但对此尚有争论。

碲

碲特别用于橡胶、冶金及电子工业，能导致头晕、头痛、恶心、金属味及呼气中有大蒜味。在动物，碲可导致多神经病。但此种效应在人类中尚未得到有说服力的证明。

锡

锡能从含锡的容器释入饮料或食物中；锡被摄入能导致恶心、呕吐、腹痛和腹泻。此种毒性反应不常发生。有机锡，包括三乙基锡、三甲基锡和三苯基锡，有杀细菌、杀真菌、杀寄生虫和杀软体动物的特性，主要用于农业。暴露于有机锡后可出现神经系统的异常，此类事件偶有报道。临床表现包括共济失调性辨距困难、定向障碍、癫痫样发作、眼球震颤、视觉障碍、失听、头痛、眩晕、感觉异常、颅内高压、轻瘫和多发性神经病。锡的气溶胶暴露可导致锡肺尘埃沉着病，这是一种轻度的肺尘埃沉着症，表现为两肺浓密的浸润影，但通常无肺功能障碍。

钒

钒用于合金及钢铁和化学工业。吸入钒尘或烟雾，可导致神经衰弱、食欲不振、眩晕、喉痛、鼻刺激现象（甚至鼻出血），以及急性支气管炎（特征为咳嗽，有时伴有哮咳）。在钒暴露的工人，鼻黏膜显示血管充血及圆形细胞浸润。

推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Second National Report on Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, Georgia.
美国疾控中心有关环境化学接触的第二次全国性报告，第一次公布了2500名正常健康者测得的标准数据。

Goldfrank LR, Flomenbaum NF, Leavin NA, et al. Goldfrank's Toxicologic Emengencies. New York: McGraw Hill, 2003.
综述性专著：《葛氏毒理急诊学》。

Klaassen CD (ed). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001.
名著：《卡－多毒理学：毒素的基础科学》第6版。

Sullivan JB, Krieger GR. Clinical Environmental Health and Toxic Exposures. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
专著：《临床环境卫生和毒性接触》。

（王贤才，郑伯承 译；冯海燕，曾汉英 校）

卷 Ⅳ

衰老和老年医学

第 21 章　衰老的流行病学和社会意义(155)
第 22 章　衰老生物学(160)
第 23 章　衰老的常见临床后果(164)
第 24 章　尿失禁(172)
第 25 章　衰老的神经心理改变(177)
第 26 章　老年病人的谵妄和其他意识状态类问题(182)

第21章
衰老的流行病学和社会意义

Linda P. Fried

人口剧变:向老龄社会的过渡

社会正在老龄化。美国现有65岁以上人口3500万以上,超过总人口的13%,而在1900年,只有300万人在65岁以上,约占当时人口的4%。至2030年,美国人口中约20%将在65岁以上。老年人口的增加,说明上世纪预期寿命也在大为增长:1900年男子出生时估计平均活到48岁,女子是51岁;而到1997年,估计寿命已增至74岁和79岁。现在整个人口中很大一部分已活到65岁以上。

随着人口统计学的这种显著改变,老年人已成为接受医疗保健的主体。表明这种状态的一个指标是:大多数慢性病患者中65岁以上老人都占很大部分(表21-1)。正是这样的疾病负担,使得65岁以上老人的医疗保健消费达到总量的1/3。老人每年平均在门诊看病11次,接受范围广泛的医疗服务,包括住院、疗养和家庭医疗等。

老人健康状态的改变

通过很多措施,使得当前这代老人的总体健康状态比过去有了很大提高。1995年,65岁以上老人中,39%反映健康状况极佳或很好。作为健康行为和结局有力预测因素的教育状况,也在不断提高。1950年65岁以上老人中,17.7%有中学以上文凭,3.6%有学士以上学位;而到1998年,二者已分别增加到67%和14.8%。作为慢性病和衰老的不良结局的体能丧失(病废),约见于40%老人,但是其余60%也不都是没有体能缺失的问题;近10年来,病废率似亦在下降。

1900年,肺炎和流感、结核、腹泻、肠炎等是死亡主要病因,65岁以上老人中,约30%死于这些原因。1997年,心脏病成为65岁以上老人的主要死因,以下是癌症、卒中、慢性阻塞性肺病、肺炎和流感、糖尿病等(表21-2),前3项约占所有死亡的30%。85岁以上老人中,心脏病1项即占所有死亡病因的40%。85岁以上白人妇女中,阿尔茨海默病是第6位死亡原因,但在黑人妇女和白人、黑人男子中则较少见。

从1980—1997年,心脏病的实际死亡率减低约30%,卒中减低约36%。两种死亡原因的下降,是由于医疗保健的改善、危险因素的减少和生活方式的改变等共同带来的。与此相反,癌症、肺炎和流感的死亡率则稍见增高;慢性阻塞性肺病和糖尿病的死亡率增加57%和32%。健康状况改善和死亡率下降的证据说明:与衰老有关的很多结局并非都是不可避免的,同时也说明通过有效预防和治疗,有可能把它的到来推迟到生命的更晚期。

表21-1

1996年美国社区居民中65岁以上老人上报的病例数及其在该疾病中所占百分数

	65岁以上老人患有该病的人数(千)	65岁以上老人在所有报告患有该病者中的百分数(%)
关节炎	15 335	45.6
高血压	11 547	40.8
听力障碍	9 638	43.7
心脏病	8 535	41.3
糖尿病	3 178	41.7
视力障碍	2 674	32.3
哮喘和肺气肿	2 475	13.4
脑血管病	2 067	68.9

由 NCHS Vital and Health Statistics. Current Estimates from the National Health Interview Survey Series 10, No. 200, U. S. GPO, October 1999.

表 21-2

1980—1997 年美国 65 岁以上老人主要死亡原因(每 10 万人中)

	心脏病	癌症	卒中	COPD	肺炎及流感	糖尿病
1980 年	2629	1052	669	179	214	107
1997 年	1832	1133	426	281	237	141
1980—1997 年百分数的改变	-30.3	7.7	-36.3	57.0	10.7	31.8

COPD = 慢性阻塞性肺病。
由国家生命统计系统(National Vital Statistics System)。

老人死亡的多种原因

老年人的死亡似乎是多种原因造成的,即使有一种可以被认为是主要原因。据一项对老人 5 年死亡率预测因素的研究,发现它与很多类型的健康指数有关:包括社会人口特征,卫生习惯,心血管危险因素,临床和亚临床疾病,体能丧失,认知障碍等(表21-3)。考虑这些危险因素和情况后,就会发现年龄本身作为死亡的预测因素,重要性大为减低。

患病频率随年龄的增长而增加

考虑到 65 岁以后还有很多年要活,因此病人和医生都要十分注意人的生活状况。65 岁以后,80% 的人都反映有一种以上慢性病,几乎所有慢性病都随年龄而增长。45 岁以下男子有关节炎的约 2%,女子为 4%;45 ~ 64 岁时,男子为 18%,女子为 29%;65 ~ 74 岁时男子为 39%,女子为 50%;75 岁以上男子为 44%,女子为 62%。又如重度记忆障碍等情况,也随年龄老化而迅速增长(图 21-1)。最高年龄组中,关节炎、糖尿病、高血压(可能还有脑血管病)等,美国黑人都比白人明显为多。总的说来,反映健康状况极佳的人,随着年龄增长而减少:从 18 岁时的 82%,到 18 ~ 64 岁时的 68%,65 岁以上老人中只有 39%。

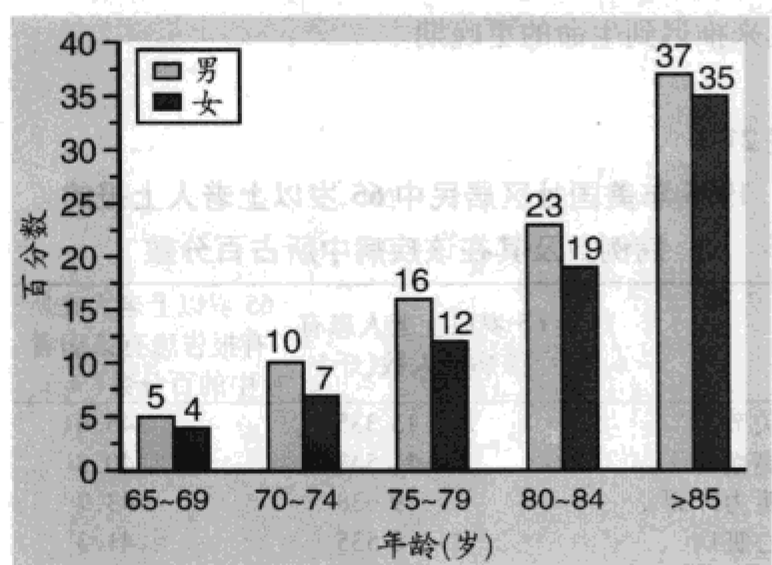


图 21-1 65 岁以上老人中有中至重度记忆障碍的百分数(指即时和延迟联合记忆测试时从 20 个词汇中记忆词≤4)。(资料来自 Older Americans 2000: Key Indicators of Well-being. Federal Interagency Forum on Aging Related Statistics, Washington, DC: U. S. Government Printing Office.)

除临床病外(表 21-4),老人中亚临床病亦常见。在参加心血管健康研究的 6000 名 65 岁以上男子和妇女中,31% 有临床心血管病迹象,而由各种非介入

表 21-3

心血管健康研究中 65 岁以上男女 5 年死亡率的预测因素*

社会人口学因素	年龄(高龄)
	性别(男性)
	收入(年收入 < $ 50 000 元)
人体测量	体重(较低)
卫生习惯	体力活动(少)
	抽烟(每年包数)
心血管危险因素	臂收缩压(增高)
	胫后动脉压(减低)
	服用利尿剂(因严重 CHF 或肝病)
	空腹血糖(较高)
血清测定	白蛋白(较低)
	肌酐(较高)
有临床表现的病变	CHF
亚临床病变,非介入性检查	用力肺活量,mL(减低)
	射血分数异常
	主动脉瓣狭窄(中至重度)
	ECG 重大改变
	颈内动脉(最高)狭窄(较大)
疾病后果	日常生活中器材运用困难(≥2)
	认知障碍(较大)
	健康自估不佳

*进人研究时无癌的人。
CHF = 充血性心力衰竭;ECG = 心电图。
由 Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk-factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. JAMA, 1998, 279:585 - 592.

表 21-4

65 岁以上社区老人中发生最多的情况*

疾病或情况	年发生率(每1000人中)(%)
关节炎*	48.3
病废†	40.0
高血压*	36.4
听力障碍†	30.3
跌倒†	30.0
心脏病*	26.9
流感*	21.4
在 IADL 和(或)ADL 中失能†	21.0
白内障*	17.2
矫形障碍†	15.8
抑郁*	14.7
恶性肿瘤*	14.5
慢性鼻窦炎*	11.7
糖尿病*	10.0
尿失禁†	8.8
视力障碍†	8.4
哮喘,肺气肿*	7.7
Alzheimer 病*	7.0
虚弱†	6.9
脑血管病*	6.5

*临床病。
†未伴有特定疾病的情况。
IADL = 日常生活中器材运用;ADL = 日常活动。

性检查表明:还有 39% 老人有亚临床性病变。这种亚临床病在某些情况下也有征象,但未被或未能诊断。参加心血管健康研究但无已知卒中史的老人中,28% 经磁共振成像(MRI)检查发现有梗死样损害。他们是因摔倒、平衡问题和认知能力下降而作影像检查的,但未由临床诊断为卒中。总体说来,亚临床心血管病对老人将发生临床心血管病的预测作用,比其他经典性危险因素大。这些流行病学资料提示:发现亚临床病,应对诊断和预防性干预给予更多关注。

老年病的开始

老人的健康状况与很多因素有关,包括老年慢性病和很多不能确定为典型"疾病"的情况,因为它们都不是由某一单项病因造成的(表 21-4)。约 1/3 老人因跌倒而发生外伤、骨折,发生病废和死亡的风险也很大(第 23 章)。严重认知障碍(第 25 章,第 326 章)和尿失禁(第 24 章)对老人都有相当影响,由于听力和视力障碍造成的感觉性隔离也是这样,所有这些都可随年龄的衰老而增多。

为什么老年病人是不同的

即使是同一种疾病,老年病人在很多方面也与中青年病人的情况不同,其中之一就是常有并存疾病(comorbidities)和亚临床病(subclinical disease)存在。作为高发病率的表现,并存疾病(或同一人同时存在两种以上疾病)也很常见。65 岁以上老人中,50% 都有两种以上慢性病,并使发生不良转归的风险(如死亡)更为增加。有些病人可因认知障碍而使重要情况隐匿不显。治疗一种疾病可能对另一疾病产生不利影响,如对有消化性溃疡史的病人,以阿司匹林预防卒中。存在的疾病多,也使发生病废或抑郁的风险增加。特定偕发病变对陷于病废境地的风险,有协同作用。如关节炎和心脏病偕发约见于 18% 老人,虽然二者中任何一种,都可使发生病废的机会增加 3 ~ 4 倍,但二者偕发,病废风险将增加 14 倍。

老人与青年人患病不同的另一特点是他们所患疾病以非特异性症状和体征出现的可能性更大。如肺炎和卒中就可以意识方面的非特异性改变为其主要症状。同样,静寂心肌梗死的发生率,也随年龄增长而增多,有些病人是以意识状态的改变、头昏或软弱出现而不是典型的胸痛(第 69 章)。因此老年病人的诊断检查,考虑面一般要比对中年病人更广。

第 3 种主要见于老人的情况是体质虚弱(frailty)。虚弱被认为是一种有多种症候的消耗性综合征(wasting syndrome),如肌肉质量减低、体重减低、软弱无力、运动耐量差、运动效能减慢、体力减低等。据认为,65 岁以上社区居民中,约 7% 有此典型综合征,85 岁以上老人中 25% 有之。很多被托管的老人也很虚弱。虚弱是一种储备减低的状态,更易受损于各种应激状况(从急性感染或损伤到住院)即易损性增加(increased vulnerability),从中可能发现不能承受介入性治疗的人。虚弱综合征者需要住院、发生摔倒、病废和死亡的风险增加。早期证据显示:造成虚弱的核心问题是肌肉缺失(sarcopenia),即与衰老伴随的肌肉质量的减少,65 ~ 70 岁老人中约见于 13% ~ 24%,80 岁以上老人中可达 60%。发生机制可能与多种生理系统调节失常有关,包括炎症、激素状态、葡萄糖代谢等,因此在应激情况下,保持内环境稳定的能力减低。亚临床病(如动脉硬化)、末期慢性病(如心衰)和伴随病联合作用,都可促使虚弱综合征的发生。随机对照试验证明:即使是最虚弱的老人,亦可

表 21-5

老人体能丧失的评估*

体能丧失类型	情况
随意走动	步行困难
运用日常生活器材	不能做饭、做家务、打电话、购物、管理药品、管理财务
日常基本活动	不能洗澡、穿衣、打扫、如厕、移动、进食

全面评估见 Reuben DB, Herr KA, Pacala Jt, et al. Geriatrics at your Fingertips. Maiden, MA, Blackwell Science, Inc, for the American Geriatrics Society, 2002.

受惠于对抗运动(必要时补充营养[❶])和家庭理疗[❷],可使去脂体重(lean body mass)和肌力增加。这些现象表明:虚弱较早期是可治的,但末期虚弱则可能为濒死预兆。

第 4 种情况是衰老时认知障碍也更趋突出(第 25 章,第 26 章)。认知障碍是很多不良转归的危险因素,包括摔倒、活动受限、依赖性、监管、死亡等。认知障碍使诊断更为复杂化,需给予更多医疗关照,以保安全。

最后,衰老慢性病的一项严重而常见的结局是体能丧失(physical disability),即很难或须依赖他人才能从事生活中必要或个人认为有意义的事,从最基础的自我照料(如洗澡、如厕)至独立生活能力(如购物、做饭或支付账单)以至所有被认为是积极或个人有意义的活动。老人中 40% 反映难以完成需要活动

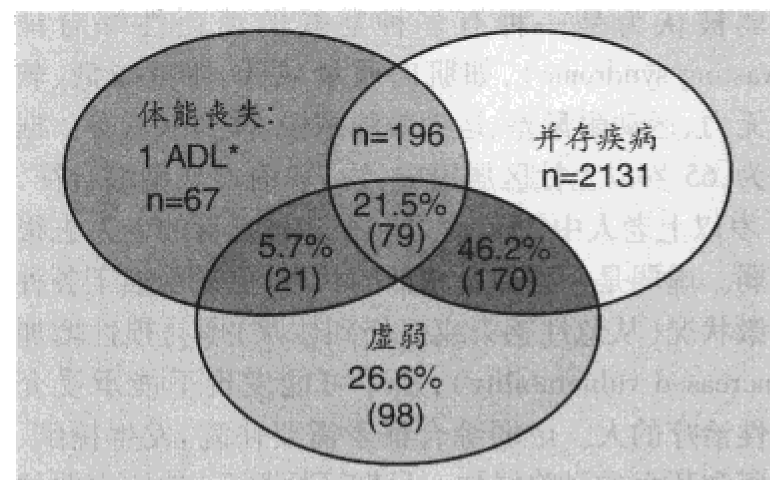


图 21-2 进入心血管健康研究的社区老人中,虚弱、体能丧失和并存疾病的重合情况。有并存疾病、病废和虚弱的总共 2762 人。*n = 不能从事 ADL 的 363 人;其中 100 人是体质虚弱所致。†n = 以下 9 种疾病中有 2 种以上的 2576 人,9 种疾病是:心肌梗死,心绞痛,心衰,跛行,关节炎,癌症,糖尿病,高血压,慢性阻塞性肺病。其中 249 人亦有虚弱。‡n = 368 例虚弱者。ADL = 日常活动。(由 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56: M146-156.)

的工作。活动困难即提示今后日常生活中运用器材(instrumental activities of daily living, IADL; 处理家务)和日常生活活动(activities of daily living, ADL; 基础性自我照料)亦将发生困难(表 21-5)。65 岁以上老人,反映 IADL 困难的约 20%,反映 ADL 的约 11%;两种情况的发生,都随年龄而增多。不能胜任 IADL 和 ADL 的人,很易发生依赖性。65 岁以上老人中,5% 住在养老院,主要是由于 IADL 和 ADL 的依赖性,仅次于重病。一般说来,妇女在病废情况下生活较长,男子在同样病废情况下,更易死亡。虽然体能丧失主要是慢性病和高龄状态造成的,但其发生和轻重,还受其他因素的影响,如控制内在病变的治疗、体力活动、营养、抽烟等。很多干预试验证明:体能丧失是能预防或使其程度减轻的,如有一项研究指出阻抗和有氧运动[❸]能使膝部骨关节炎的老人获得功能改善。

并存疾病、虚弱和体能丧失虽被认为是不同的临床情况(图 21-2),但都与同一病原途径有关。并存疾病可能是发生虚弱的危险因素,二者又都是病废的危险因素。还可构成恶性循环:体能丧失所致不活动,可使虚弱更为加剧。

老人健康状况比中青年人涉及面更广,包括慢性病、复发病、并存疾病和老年性病变之有无,每一项都可成为单独问题,或与其他问题相互作用造成体能丧失、依赖性或死亡。但是老人的健康状况可有很大差异,即使耄耋老人,亦可体格健壮,独立生活。由于老年病人体质情况参差不一,因此可能需要一级、二级或三级预防性医疗保健(表 21-6),当视其健康状况和所涉风险情况而定。总体说来,预防性医疗保健对老人是有效的(第 11 章),注意临床工作和卫生习惯,从免疫接种到体力活动,如此虽到极度高龄,也不致发生不良转归。当功能减低风险甚大时,尤须针对急性应激状况(如住院或限制活动)进行积极防范。

表 21-6

老人对卫生保健和预防医疗的需要范畴

预防层面	保健目标
一级预防	偶发病,老年病
二级预防	筛检,早期发现流行病和老年病
	发病治疗
	预防疾病复发
三级预防	疾病和高龄影响
	病废和依赖性
	住院
	托管状态
	死亡

老人健康状况可能很快发生改变,因此必须根据病人的健康和功能状况,及时调整临床医疗和服务。

今后展望

随着新证据的出现,如何更好地确定有可能发生不良转归的老人问题得到更好解决,预料通过对老人更有效的临床处理,将使他们的健康转归更为改善。现正针对各种转归,开发更有效的筛检方法,包括心血管病、体能丧失和对医疗操作或多途用药的易感性等方面。

A级论证文献

❶Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med, 1994, 330: 1769 - 1775.
体育锻炼和补充营养,改善极高龄老人的体质虚弱。

❷Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al. A program to prevent functional decline in physically frailty, elderly persons who live at home. N Engl J Med, 2002, 347: 1068 - 1074.
防止居家老人体质虚弱功能下降的项目。

❸Ettinger WH, Burns R, Messier SP, et al. A randomized exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Test (FAST). JAMA, 1997, 277: 25 - 31.
膝关节骨关节炎老人的随机运动和健康教育。

推荐阅读

Burke GL, Arnold AA, Bild DE, et al. Factors associated with healthy aging: The Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc, 2001, 49: 254 - 262.
作者等通过心血管健康研究发现:可变行为危险因素(体力活动、抽烟和肥胖)与心血管危险因素(糖尿病、高密度脂蛋白胆固醇和血压)都与保持老年良好健康状况有关,而亚临床病如炎症和动脉硬化等,则为不利的预测因素。

Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk-factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. JAMA, 1998, 279: 585 - 592.
证实老人中一种虚弱表型及其转归(包括摔倒、体能丧失、住院和死亡等)。

(王贤才 译;王小磊,高振渊 校)



第22章
衰老生物学

George M. Martin

从生命过程认识衰老

把机体看作是一个蛋白合成工厂是很实用的,要使这个工厂运作效能高,并在很长时间内保持稳定,建设者就要有一份卓越的蓝图(可知认识各个病人的结构性基因组的重要性),雇用工程师和监理人员督促它的建设和完成(可知认识发育如何影响病人成年表型的内在关系的重要性),确保工厂在安全环境中运作[可知保护病人免遭致畸物(teratogens)、诱变物(mutagens)、致癌物(carcinogens)和"衰老剂"(gerontogens)代表如抽烟等为害的重要性]以及在整个工厂存在期间实行严格质量控制体制(可知像DNA修复和对异常蛋白的检出、重建和转化的重要性)。很多生物学家认为衰老始于受孕的观点,也是基于同样的认识。

但在工作中,老年学家往往交换使用**老化**(aging)和**衰老**(senescing)的术语,表示从到达性成熟和青年表型后开始出现的组织结构和功能的缓慢而隐匿的下降。由于个体构成的是一个庞大的群体,这个过程最终即转化为年龄特异性死亡率的指数性增长,但在极为古老的生物中,这种增长率已在显示下降。死亡率何以会有这样矛盾的终末变慢现象,此中机制仍未充分明了,因为即使在遗传情况一致的实验动物中,也有此情形,而这是不能仅仅归因于遗传差异的。

有些成熟后发生的结构和功能改变,带有代偿性,因此是调适性的。医生在考虑对他的衰老病人进行干预时,首先要想到这特定的生化、代谢或生理改变,实际上是不是为保持内环境稳定服务的。这样的代偿性改变,可以认为是"明智"(sageing)之举,而非衰老的进程。这方面的例证如Frank-Starling现象几乎一直都被用来增加舒张期充盈量,以保持心排出量。另一"明智"实例如意在保持老人脑中树突分支的轴突芽生,特别是发生在引起局灶性神经元缺失的神经变性过程时。

虽然基因和环境在人的生命过程中起主导作用,但随机过程(stochastic process)也能影响到寿命和发病,特别是在生命的后半程。以衰老的体细胞突变(somatic mutation)机制来说,面对几乎同样体细胞突变流的两个人,他们在一定时段内发生一定数量突变的概率是相同的。有一个人可能很幸运,所有或大部分"打击"都发生在假基因(pseudogenes)即死亡而无功能的基因残遗物上,因此突变对他肯定不存在功能性影响。但另一人可能极为不幸,首先命中的是肿瘤抑制基因(tumor supressor genes)如*p53*或使癌基因如*Ras*活化。又如两个人冠状动脉硬化和脑血管中淀粉样物(amyloid)沉积程度相似,但老年发生的致死性事件却很不相同(冠状动脉血栓形成或脑出血),对此医生是不会感到惊异的。将来可能会发现决定这些事件概率的所有互动变数,但是很多差异可能就是由这些数集的随机并置(chance juxtaposition)造成的。这些情况给想对长寿进行遗传分析(如遗传对百年华诞的作用)的研究带来很大困难。

衰老的生物进化理论为衰老原因作出满意解释

各种生物在对待生活史的策略上,何以有这样显著的差异,似乎要从它们在进化过程中面对的生态学情况的不同来寻求答案。例如面对的外界环境特别恶劣:食物和水没有可靠来源,而捕食者、传染源和易致意外死亡的危险地形则大量存在。在这样的生态环境中,激烈的选择压力要求"尽快做完工作",而"工作"自然就是生殖。自然选择塑造的基因组,使

之能在给定的生态小境(ecologic niche)中,为生殖提供最大机会。而在上述情况下,天然选择是有利于以迅速发育为特征,在较短的生殖活跃的成年期中产生大量后代而寿命则较短的生命过程。大自然无需再来设计花费精力的质量控制系统,对躯体进行长时段的维护。这样的基因变异可能自动出现,这对年龄结构群体中某一罕见长寿个体可能是有益的,但要把该等位变种传递给下代基因库的机遇则微乎其微,因为大量等位基因是来自数量大得多的较年轻动物。即使没有衰老,老动物也会少得多,因为它们会被疾病、捕食、饥饿等消灭。因此寿命是有限的,因为有可能延长寿命的等位基因避开了自然选择的作用。但是实验室和现场研究也都证明:如果动物生活在危险性很小、条件优越得多的生态环境里,就会出现另一种不同的生命历程,特点是发育进程慢,每次妊娠产生的子代数量也较少,生育期较长,寿命也较长。各种基因作用都意在调整寿命,包括一些避开自然选择作用的基因。

避开自然选择力的基因作用类型

避开自然选择力的几种基因作用归纳如表22-1。所谓**好等位基因**(good allele)是指作用良好和适应的基因,也就是说能对生物的生活能力和持久性起作用。当然,有些好等位基因可能比其他好等位基因更优秀一些。第一类是常被称为**长寿保障基因**(longevity assurance gene),对生命早期和晚期过程都有好处。这类等位基因的实例如DNA修复系列的等位基因,能有效清除活性氧(reactive oxygen)的等位基因,能使甲硫氨酸硫氧化物(methionine sulfoxides)还原的等位基因等。第二类是在生命早期有过高度作用的基因,但是它们的表达在发育的某些阶段减低了,可能对生殖有促进作用。例如在鼠类模型中,有证据显示约当动物到达性成熟和完成成熟表型时,核糖体DNA基因下调,此后生物体就无需迅速增长了。另一说明它可能相应调整生长速率的实例是父本*IGF2*等位基因的缓渐下调,此改变可使基因产物大为减少,而使母本等位基因表达增强。在人类,有证据显示此过程可能在青春期或其后不久就已开始了。而此过程一旦启动,就按自己的规律行事。以上两种情况时的下调都会持续进行,到生命后期即减至极低水平,此时缺乏的有害影响已充分出现,但该表型亦将避开自然选择作用。

表22-1

能避开自然选择的6种基因作用

1. 早期和晚期都有好作用的好等位基因("确保长寿基因")
2. 出于良好原因而下调的好等位基因
3. 晚年不当上调的好等位基因(丧失"沉寂")
4. 晚期效果不佳的好等位基因("拮抗多效性")
5. 因体细胞突变或特异突变而变坏的好等位基因
6. 晚年才到表达水平的坏等位基因(结构性"突变积累")

仿 Martin GM. Gene action in the aging brain: An evolutionary biological perspective. Neurobiol Aging, 2002, 23: 647 - 854.

有些基因座可在上述"明智"之举时上调,但在生命后期,也可能发生不适当的上调。这就是所谓"基因丧失沉寂",如老鼠中灭活X染色体的活化。丧失沉寂的分子机制现仍未充分明了,有时可能与酶调节有关,如NAD^+依赖性组蛋白脱乙酰酶(NDA^+-dependent histone deacetylase),酵母菌中染色质依赖性基因沉寂即需此酶。哺乳类动物与此相当的基因是*Sir 2*。现知此基因剂量增加,可使华丽新杆状线虫(*Caenorhabditis elegans*)寿命延长。

表22-1中的第4类,是避开自然选择力的基因作用两个经典例证之一,**拮抗多效性**(antagonistic pleiotropy)是指生命早期调适而在生命晚期为有害作用的等位基因。这类基因作用近来深受关注,因为有证据显示肿瘤抑制基因*p53*,由于进化的精心调节,既能减低癌症风险,又能使衰老的进度放慢。但在小鼠模型中,据称*p53*作用过多,虽对肿瘤有保护作用,但会使寿命缩短,并与骨质稀少、多器官萎缩和创口愈合不良等情况有关。

拮抗多效性基因作用的另一可能例证,是人类体细胞在半保守DNA复制过程中,大多数复制型由于分子基本缺陷而发生的端粒重复单元的逐渐丧失。有一种由RNA模型亚单元和催化蛋白亚单元构成的复合酶即端粒酶(telomerase),保持染色体的端粒帽,以对这种内部末端复制问题进行补偿。但是自然界有鉴于此而在细胞留下干细胞区间时切断该酶,从而为最终丧失复制能力作好了准备,此过程即所谓**复制老衰**(replicative senescence)。很多专家认为端粒酶表达的这种编程性丧失是调适性的,因为它能保护机体免于癌症。还有一种可能,即它是为胚胎发育期间器官生长的精微调控而发生的。但在生命晚期,在某些脏器中,复制老衰可能与萎缩性改变部分有关。甚至还有迹象提示短端粒与对动脉硬化易感性提高的血管区有关。

哺乳类动物衰老时,体细胞突变非常明显,即主要核苷酸序列或基因座拷贝数的随机改变。突变随年龄而指数性积累,已证明是各种与年龄相关的癌症原因。但对所谓**特异突变**(epimutation)的情况,所知尚少,它是核酸外发生的甲基化和乙酰化之类化学改变的随机变异。如果体细胞突变的主要影响是在生命晚期,就能在很大程度上避开自然选择作用。

另一类也能避开自然选择的基因作用,是先天性结构性突变,在生命早期为中性或接近中性作用,但在生命晚期为有害影响。典型代表即亨廷顿病,一般要到生育顶峰后才会达到表达水平。这样的个体虽少,但这样的实例可能不少。所有病人都会有一个以上这种带有个人特征的调节,影响衰老形式。不仅如此,所有病人的其他基因座,也会带有个人系列的抑制基因突变,推迟表型的表达年龄。

环境激起的滞育和热量限制能使不同生物的寿命增加

研究发现不同生物体都有对寿命进行神经内分泌调节的同源途径。目前了解最多的是对华丽新杆状线虫的突变研究,但是以黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)单原蝶(*Monarch butterflies*)和特别长寿的侏儒鼠所作研究强烈提示可能也有类似途径(图22-1)。人类与侏儒鼠突变之一相对应的是生长激素受体,为Laron综合征的变异型,但此综合征是否也与寿命延长有关,尚无充分资料。从线虫中观察到的途径,似乎是要在通常生命过程中得到一种所谓"滞育"(diapause)即"暂停"(time out)机制。有些专家认为,人们熟知的限制热量可使多种生物寿命延长一事,可能也与该途径有关。这些研究大多是在实验室小鼠和大鼠中进行的,发现以营养平衡但热量减少60%的食谱喂养的大、小鼠,比以不限热量时的寿命约长50%。实验动物虽也发生癌症和慢性肾病等常见死亡病因,但发生时间推迟很多。以恒河猴实验结果也令人振奋,小鼠在限制热量时发生的很多生理改变,在限制热量的猴中也能见到,包括横纹肌氧化损害水平。但要肯定限制热量就是人类长寿之道,则还为时过早。限制热量的作用,可能是滞育的另一例证,在营养困难的时候,意在减少生育,而侧重于保持体细胞,直到新的营养机会出现。

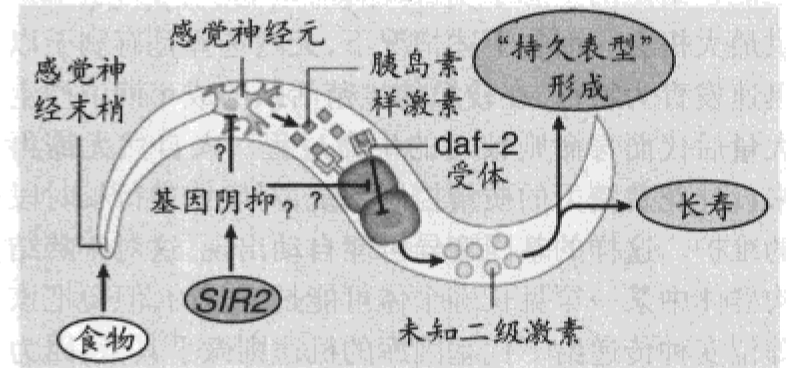


图22-1 胰岛素样生长因子信号转导途径处基因变异对很多物种调节滞育和寿命的作用。目前了解最多的是通过华丽新杆状线虫的研究得到的。此途径对经感觉神经末梢所能获得的营养程度作出回应。食物有限时,野生型作用导致一种持久表型(dauer phenotype),为一冬眠状态,但还有一定程度的活动,足以在幼虫阶段发现新食源,再促其从持久期退出。持久期能抗拒多种应激因素,包括氧化应激。胰岛素样生长因子(*daf-2*)受体的某些渗漏突变(leaky mutations)可使发育超过持续性幼虫期,寿命也会延长,但是死亡年龄差异很大。此途径对叉头转录因子(forkhead transcription factor)(*DAF-16*)有影响,调节其表达。野生型情况下对转录因子为负调节,它似能在性腺信号协同下,整合发育和环境信号,调节寿命,也许是通过下游基因对不同应激因素(包括氧化应激)作出反应的。有一种NAD⁺依赖性组蛋白脱乙酰酶(*SIR2*)的同类物可能参与调节该基因的表达(由Strauss E. Growing old together. Science,2001,291:41-43.)

人类早老样突变

对实验生物不同衰老和长寿速率相关基因作用性质的认识,并不是从研究缩短寿命的基因得到的,但要确定相关表型就是加速正常衰老的真实模型是很难的。只有分离和鉴定长寿变体,才能取得真正的进展,但在很多情况下,这样的突变可能只是对克隆株的某些特定易损性(vulnerability)的补充。人类研究在发现可能导致非同寻常的强健结构并在后半生发挥作用的基因突变和多态等位基因等方面,还只处于稚嫩阶段。

所谓长寿与4号染色体上某区连锁并有多种多态性的说法,还有待证实。也许最能肯定的例证是载脂蛋白E座的三等位基因多态性。从百岁老人中发现一种非同寻常的多态等位基因($APO\varepsilon_2$),他们的$APO\varepsilon_2$等位基因是不平常的。后者已知也是Alzheimer型痴呆和心血管病的危险因素。但是这种有害的等位基因,在某些现存群体的祖先中可能得到发展,因为它能在特定环境中提高生育力。如果情况确实如此,此型基因作用就可以看作拮抗多效性的实例

(表22-1中第4种)。

至少可使一部分人寿命缩短的基因作用,可分为两种综合征,一种类型的基因作用似可促使无数衰老表型提早出现,加速发展,典型代表是Werner综合征(第37章),有时称为成人早老症(progeria of the adult),是DNA螺旋酶*RecQ*族中成员无效突变的纯合子。引发基因是*RecQ*族中的非常成员:它既有外切核酸酶,又有螺旋酶作用。现在还不清楚它究竟起何病理生理作用,但野生型作用可能是在DNA复制和重组时,识别和分离异常DNA结构,如核苷酸对"泡"(bubbles)和Holliday连结点的错配。功能缺陷使得体细胞突变频率高,特别是缺失和染色体重排。功能缺陷还使体细胞复制能力明显受限。这些细胞和分子表型,可以解释非常触目的早老样特征,包括两侧白内障、动脉硬化、内侧钙沉积症、心瓣膜钙化、2型糖尿病、骨质疏松、性腺萎缩、皮肤和皮下组织萎缩、毛发过早变稀和灰白等。这些病人还会发生多种良性和恶性肿瘤。但是这种综合征仍与一般衰老不同。如Werner综合征病人的间质肿瘤就失之过多,骨质疏松的分布亦非常态。因此该症似仍应称为早老样综合征(progeroid syndrome)而非"提前衰老"综合征("premature aging" syndrome)。虽然如此,对Werner综合征的研究似也使人注意到体细胞突变和复制性衰老在多种老年性病变中可能起到的关键作用。

第二类早老样综合征似只涉及单个组织或脏器,典型代表包括几种Alzheimer型早发性家族性痴呆,如14号染色体上**早老蛋白1**(presenilin 1)基因座和1号染色体上**早老蛋白2**基因座的常染色体显性突变,以及21号染色体上**β淀粉样物前体**(beta amyloid precursor)座的突变。Alzheimer型病理改变可能是正常衰老的部分表现,因为几乎所有极高寿老人的中枢神经系统中,都有不同程度的斑块、缠结和淀粉样物沉积,65岁以后呈指数性增多,而据美国社区人口统计资料,所有85岁以上老人中,约50%都有Alzheimer病(第433章),因此可以肯定说:Alzheimer型病理改变是与衰老携手共行的。研究单峰(unimodal)早老样综合征的好处是它能帮助阐明引起一系列特异性老年性病变的生化途径,从而为开发老年病人所需治疗干预打开大门。

小结

通过遗传和进化生物学途径研究衰老突出说明一点,即像人类这样有年龄结构的群体中,表达迟后的表型能避开自然选择作用,因为大多数生育中的人都已有过年轻时期。能避开自然选择的基因作用有7种,包括两种"经典"类型:拮抗多态性和结构性突变积累。对不同物种的研究证明:涉及胰岛素样生长因子及其受体的信号转导途径,在寿命调节中起重要作用。最后,对早老样综合征遗传病因的研究,有助于衰老机制的阐明,希望这样的研究最终能针对老年病人的具体易损性,进行合理干预。

推荐阅读

Hekimi S, Guarente L. Genetics and the specificity of the aging process. Science, 2003, 299: 1351 - 1354.
作者等的研究提示:线粒体等处的活性氧生物学作用似为寿命的重要决定因素。

Martin GM. Gene action in the aging brain: An evolutionary biological perspective. Neurobiol Aging, 2002, 23: 647 - 654.
从进化和生物学观点,考察基因在脑衰老中的作用,指出有7种基因作用能避开自然选择,并以脑衰老为例说明。

Martin GM, Oshima J. Lessons form human progeroid mutations. Nature, 2000, 408: 263 - 266.
按生化和分子机制分类的某些节段性早老样突变的简要评述。

Strauss E. Growing old together. Science, 2001, 292: 41 - 43.
本文是对图22-1表述的研究所作讨论。检索http://sageke.sciencemag.org. The Science of Aging Knowledge Enviroment(《科学》杂志及美国科学进步协会主办)。对衰老生物学的研究和教学有兴趣的科研人员,都可访问,可以读到有关临床问题的报告,并能与老年生物学家和老年病专家取得联系。

(王贤才 译;王小磊,高摄渊 校)

第 23 章
衰老的常见临床后果

Kenneth L. Minaker

衰老的流行病学和病理学

世界各地人类寿命的延长,对医疗保健事业产生了剧烈影响,越来越多的人活得更老,也带来不同的医疗问题。虽然有些老人只有单一系统疾病,但也常以不同于年轻人的临床表现而来就诊,治疗效应也不尽同。要使老人得到成功治疗,就要了解他们在疾病表现上的差异,这是衰老和并存疾病(comorbid disease)的共同影响造成的。

与年龄有关的疾病和健康改变是由于:(1)与年龄有关的内在生理改变的差异;(2)在岁月长河中发生的其他疾病和医疗情况的影响;(3)某些疾病的遗传素质;(4)生活方式方面的因素,包括保健行为、膳食、运动以及与药品、毒素的接触情况;(5)一般疾病和医疗情况本身包含的差异。没有一个单项设想能对衰老过程作出全面解释(第 22 章),现在提出两大理论(表 23-1):一是有关编程性原因的,以遗传理论为主;二是有关随机原因的,即所谓生命过程论,认为遗传和环境影响能限制生存能力。

衰老过程产生的各种改变

有关正常衰老的最重要观察也许是要弄清楚还有多少是没有发生改变的。大多数激素水平、肝酶、电解质、体温和基础葡萄糖水平等,终生都保持稳定。长期研究还已证明没有与年龄相关的贫血(第 160 章),但是男子的血细胞比容(hematocrit)稍见下降,可能是由于睾酮水平与年龄相关的减低。

岁月流逝也会影响到生理功能。较长时间的接触能促使异常改变和疾病的发生,如日晒积累效果所致皮癌(第 209 章)。有生之年与阳光的接触,很多是在 20 岁前发生的,但癌出现却在几十年后。另一例证如多囊肾病(polycystic kidney disease),这是一种遗传病,但要到成年后才会出现(第 127 章),这里关键因素是岁月流逝而非衰老。

有些情况可因年龄老化而较少发生。像免疫性病变系统性红斑狼疮(第 280 章)和多发性硬化(第 448 章)就很少在晚年出现,也许是由于免疫系统的改变使得侵袭性自身免疫病较少发生。同样,虽然很多癌症都以老人较为常见,但很多最富侵袭性的肿瘤都是在较年轻时发生的,提示随着年龄老化已发生免疫耐受性(immune tolerance)。

生理性衰老能改变某些疾病的出现方式。老人的甲状腺功能亢进不以激越、兴奋、动作过多、多食和大便多等系统改变出现,而是表现为淡漠、纳差和心房颤动等症候(第 239 章)。因此疾病的内在病理生理虽可不同,但年龄相关的生理改变却会影响到临床表现。

衰老的最重要生理改变是易致更多和更严重疾病。70 岁健康老人的肺功能约为 30 岁者的 50%(第 81 章,第 82 章)。到 70 岁时肾功能通常亦已下降 50% 以上(第 111 章)。生理性储备的缺失,虽不致影响日常功能,但会影响到从极端病态的恢复能力。

老年综合征(geriatric syndrome)就是由这些年龄相关性改变引起的。维持直立体姿所需的很多系统,亦可受累于年龄而摇晃不稳,因此老人踩滑或被推后更易跌倒。由于年龄相关性骨质缺失(第 258 章),老人跌倒后果也更严重,可致骨折。

有些生理改变可能还是正常的衰老表现,但亦可引起病变。糖尿病可在老年"出现"和"消失"(第 242 章)。胰岛素促使葡萄糖摄取的能力,随着年龄的老化而下降,因此在空腹胰岛素和葡萄糖水平仍保持正常的情况下,饭后亦可出现血糖增高。在应激情况下,老人可能出现糖尿病,而当应激情况解除后,糖

表 23-1

衰老的病理

理论	定义	病因	遗传(G) 环境(E)
编程理论			
编程衰老	衰老缘于基因干扰细胞的生殖能力	主控时钟	G
激素性	生物钟改变激素分泌引起组织改变	胰岛素样生长因子-1和雌激素、睾酮、DHEA、褪黑激素等激素水平减低	G
免疫学	T细胞功能下降,发生感染和癌的风险减低	沟通免疫细胞的细胞因子改变	G
端粒缩短	体细胞端粒缩短使细胞分裂能力削弱	细胞不能分裂	G/E
随机制论			
代谢率	基础代谢率(休息时人体应用能量的速率)愈高寿命愈短	保持基础代谢需要的能量	G
糖化	糖化(棕变)使蛋白被结合而变硬,功能减低	葡萄糖增加	G/E
体细胞突变	衰老时基因突变终使细胞功能停止	岁月流失终使遗传信息传递失误	G
损耗	岁月流逝部分细胞消亡	碎屑机械性堆集破坏细胞功能	E
氧自由基	自由基如超氧物和羟基等损害组织,这是损耗说的一种特定形式	氧自由基不稳定,能使细胞组成如DNA和蛋白等氧化	E

DHEA=脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)。

尿病的化学症候亦不复有。虽然如此,这种生理性储备的丧失可使老人发生糖尿病的增多,也是可以理解的。

年龄相关改变使得老人在日常生活中更易受到损害的情况,则较隐晦。老人在极端环境下,更易发生体温过低或过高(第105章),这是多种神经和温度调节改变造成的。老人脑干中神经递质(neurotransmitters)的缺失,不但可能造成衰老步态,还能引起由遗传因素决定的一些病变如Parkinson病(第443章)。

有些年龄相关性改变能造成特定健康后果。绝经(第256章)是正常衰老过程,也能引起症状,以后还会诱发骨质丧失和动脉硬化。另如老年性白内障(senile cataracts),它是晶状体蛋白翻译后修饰(post-translational modification)和晶状体不能处理分解产物共同造成的,使晶状体变硬、变厚也更混浊(第465章)。

衰老对特定脏器和系统的影响

心血管系统

衰老及其临床后果

老人心脏发生的很多重要生理改变,有助于一些常见的年龄相关性心脏病的解释。最重要的生理改变也许是左室充盈的迟延,从20岁~80岁,减低约50%。心脏充盈更多依赖于舒张晚期心房收缩的主动充盈(第48章)。这种现象的发生,通常是与左室壁的增厚和变硬有关。但在正常情况下,收缩功能仍无改变。

老年人休息时心率常变慢,最高和亚最高运动诱导的心率,亦显示年龄相关性减低。这是由于窦房结节律细胞丧失甚多,80岁时丧失量已达90%。中枢和压力反射对心率的控制也有改变(第57章)。心瓣膜增厚、变硬,特别是二尖瓣和主动脉瓣处(第72章)。心瓣膜变硬的功能意义虽很小,但约25%老人有血流杂音(第46章)。主动脉扩张,管壁因中膜钙化而增厚,故可因弹性丧失而使收缩期血压增高(第63章)。动脉壁增厚、钙化和弹性丧失所致动脉硬化(arteriosclerosis)也可使衰老血管发生动脉粥样硬化(atherosclerosis)(第66章)。

在大多数工业化国家里,血压都随年龄老化而不断增高(第63章)。通常收缩期血压从30岁后开始增加,持续至70岁中期,此后在年届80~90岁时,常稍见减低。舒张压增高常与一般体重的增加平行,男子体重约在50岁初达到高峰,女子约在60岁初;以后年龄更大时,舒张压可稍减低。但是这些血压改变并非普遍如此,提示还有遗传和环境因素参与其事,如应激、钠钾摄入量和肥胖等。

年龄相关性心血管症候

虽然动脉粥样硬化是老人显症性心脏病的最重

要原因,但年龄相关性血管变硬亦可引起左室僵硬,影响舒张期充盈和舒张期心衰的临床症候(第55章)。老人最常见的心律失常是心房颤动(第59章),接受手术治疗的老人中约1/3有之,社区老人中约见于4%。虽然甲状腺病、冠心病、瓣膜性心脏病和缺血性心脏病都是已知病因,但老人的心房颤动常是“孤寂”的,别无内在病因可循。

对血量充盈的敏感性和心率的应激反应障碍,可以说明老人中直立性低血压何以发生渐多,约见于20%老人(第435章)。直立性低血压还常见于老人大量进食后;感染期间(如感染已严重到使盐与水分的摄入减少);容量匮乏性应激如腹泻、利尿治疗及结肠镜检查前的肠道准备等情况。压力感受器所在血管的硬化,可使老人血压自动调节功能更为削弱。

认识老人心血管症候的最重要原理也许是注意老人保持内环境稳定能力的减低。对容量状况必须谨慎处理;注意在诱发直立性低血压上立位和坐位血压的不同;药物副作用要先有预计并作好监护,老年人可能经历的几乎任何大病时,都要估计到心血管系统的不稳定性。

呼吸系统

衰老时胸壁最典型改变是僵硬(第82章)。不但软骨增厚、钙化,脊柱韧带和关节也变僵硬。肺的主要内部改变是弹性反冲(elastic recoil)的丧失。故胸壁扩张有限,出现轻度桶状胸。虽然休息时肺机械性能似无显著变化,但最大呼吸量已减低约40%。从30岁~65岁,在肺泡水平,氧与二氧化碳交换量约减低50%。这些改变在休息时虽不明显,但在呼吸系统应激(如运动或重病)时就会感到疲惫和气短。肺反射如咳嗽和纤毛功能等减低,可使老人分泌物潴积以致发生吸入性肺炎。

所有这些改变都不致使休息时氧饱和度发生明显改变,但可使动脉 PO_2 不断下降。很多80岁以上老人的动脉 PO_2 约为70~75 mmHg。像其他年龄相关性生理改变一样,这些情况也不会影响到休息时的功能,但在严重呼吸病时则会使生命受到严重威胁。

年龄相关性呼吸症候

肺的正常生理性衰老的主要临床影响是使气短更早出现,也是提示内在病变的警示征象。心肌梗死和心衰都可以气短的表现为主,主要是由于年龄相关性机械性改变,不能把血流清理出肺,同时休息时肺功能下降到接近临床缺氧的阈界。

胃肠系统

胃肠组织的改变涉及面虽广,但是由于胃肠道总功能的富裕,因此一般不致发生症状。与年龄相关的口腔改变有牙质生成较慢、牙髓萎缩、颌骨密度减低等。味觉和嗅觉都随年龄老化而不断下降,而对咸味、甜味和某些蛋白的感觉阈则增高(第469章)。总体效果是可能感到食品更带苦味,要加更多的糖才能感到甜。涎腺功能正常,不因年龄而改变(第467章)。骨和舌肌的损失使得舌似更增大。

食管功能似较正常。但肌收缩力下降,蠕动波亦因年迈而减慢。食管下括约肌可因年迈而松弛(第136章)。

高龄时胃黏膜与分泌胃酸减少。这些改变对大多数人来说似不致使消化受到影响,但伴随的情况如萎缩性胃炎则可使营养素的吸收减低(第137章)。多数研究都提示胃排空延迟是衰老的特征,给人以假饱即早饱的感觉,可能影响到以后的进食(第134章)。

从30~90岁,肝重减少1/3,主要是由于肝细胞的丧失。结果是使对药物如苯二氮䓬类(benzodiazepines)和膳食成分如酒精和维生素K阻滞剂的处理能力减低。故老人用药剂量需调整,如有可能应对其血中水平进行监测。

年迈时小肠表面积减低,故对某些膳食成分如钙的吸收减少。结肠功能似因年迈而减低。但由标志物通过测得的运动,直至直肠乙状结肠区,似未因年迈而减低(第134章)。但在此处以下,排空功能则是随着年龄老化而减慢的。大便次数常减少,粪便硬度似因年迈而增加。80岁以上老人,约50%都有憩室,可能与膳食中纤维减少、对结肠组织的压力增大有关(第143章)。

年龄相关性胃肠症候

与年龄相关的最重要症状是便秘(constipation),约见于60%暮年老人。但顽固性便秘(obstipation)则可以意识模糊、恶心呕吐的非典型症候出现,或因形成粪性溃疡(stercoral ulceration)而以原因不明性发热出现。与年龄相关的肝功能减低最常见的改变

也许是对需由肝脏代谢的药物发生的敏感性增加。

肾和泌尿系统

肾脏整个大小减低约1/3,通过肾脏的血流量每年约减少1%。从30岁后期开始,皮质肾单位缺失和硬化进度似比髓质肾单位高出很多,从而构成滤出亢进综合征(hyperfiltration syndrome),致使最大浓缩功能受限(第111章)。由此引起的功能改变如盐负荷清除功能减低,肾小球滤过率减低,禁食状态时恢复钠钾平衡的能力迟后,脱水时难以保存水分等。

随着年龄的老化,膀胱常更显激惹,收缩时可能力度减低。由于钠排出延迟和直位改变,常有夜尿现象,老人夜间产生的尿量似比白天要多。膀胱最重要的改变可能是膀胱残余容量的轻度增加。妇女绝经后由于雌激素缺乏所致阴道和尿道组织萎缩,易致尿路感染(第256章,第344章)。

年龄相关性肾和尿路症候

与年龄相关的无症状性细菌尿和尿路感染,几乎肯定是由于膀胱残余容量增加和正常解剖结构的保护性因素的缺失。前列腺随着年龄老化而增长,故男子可因良性前列腺肥大(benign prostatic hypertrophy)而致尿潴留(第129章)。尿失禁(urinary incontinence)则以女子为多(第24章)。肾脏对药物作用更为易感,特别是非类固醇抗炎药(NSAID),可使钠与水分潴留,以致发生高血压。脱水及容量缺乏老人中亦发生较多,常伴有急性感染,肺炎及尿路感染发生亦多。

虚弱老人由于饮水减少和液体丧失增多,脱水是最常见的液体和电解质紊乱(第112章)。呕吐和腹泻是等张性脱水(isotonic dehydration)的最常见原因。高张性脱水(hypertonic dehydration)的主要病因是发热、谵妄。低张性脱水(hypotonic dehydration)最常见于利尿剂服用过多时。脱水症候常甚隐晦或竟缺如。系列测定体重,有助于液体治疗的定量。直位性心动过速和低血压是重要临床症候。但是最重要的临床提示可能是有过误餐一次以上的病史。实验室检查应测定电解质、重量克分子渗透压浓度(osmolality)、肌酐和血尿素氮水平;尿素氮与肌酐之比≥25提示脱水。

重要的是预见和预防。保持充分食品摄入,每日每公斤体重推荐液体摄入量是30 mL。急性情况下,注意检查一切长期服用的药物,特别是利尿剂,可能与脱水有关,也是了解今后发作的合理途径。末期病人由于侧重于症状治疗,黏膜干燥所致不适亦被解除,因此死于脱水成为病人的自然结局。

内分泌系统

生长激素水平因年迈而下降,首先丧失的是夜间生长激素的分泌高峰(第237章)。此素分泌减少,可使肌力下降,骨和皮肤变薄,脂肪则趋增加。现在还不清楚:补充生长激素能否使因年迈而发生的肌肉、骨骼和皮肤改变得到持久性恢复。

人生晚年甲状腺病虽发生增多,但甲状腺素、三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine)和降钙素(calcitonin)的产生和清除速率,年迈老人似仍保持不变(第239章)。但年迈时甲状旁腺激素水平增高,妇女尤甚,也许是对肾脏与年龄相关的功能下降进行的补偿,以保持血中钙、磷正常水平(第260章)。

年迈时肾上腺仍能保持分泌脱氢皮质酮(可的松)(cortisone)的能力(第240章)。但脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)到70岁时已减少85%~90%,年迈时可引起免疫及心血管功能障碍。肾素(renin)和醛固酮(aldosterone)分泌随年龄衰老而不断下降,但对高龄时的高血压发生增多并无影响。

老人胰中胰岛素含量增多,但回应激发时的胰岛素释出则可因年迈而迟钝(第242章)。与此同时,对胰岛素的清除也因年迈而减低,净效果似可使回应葡萄糖的血浆胰岛素水平相对保存。胰岛素抵抗(insulin resistance)可因年迈而加重,但升血糖素(glucagon)分泌似仍保持完好。

卵巢分泌雌激素和孕酮,可因纤维化和瘢化而大为减少。绝经平均年龄51岁,此后即可有发热潮红、骨质脱失加速和雌激素敏感组织的萎缩(第256章)。有些男子50岁左右睾酮水平即见下降,但似不致影响精液活力。性功能仍保持较好,但不应期和激发时间延长,组织充盈(tissue turgor)丧失(第247章)。

年龄相关性内分泌症候

年迈时发生的与年龄相关的最重要内分泌症候是绝经(第256章)。与年龄相关的其他内分泌改变,一般都会使老年常见病(特别是糖尿病)更多发生。

免疫系统

正常衰老使得胸腺从青春期到50～60岁时明显减小(第266章),至此胸腺已很难从解剖上鉴认。随着胸腺体积的缩小,胸腺素(thymosin)水平也相应减低,这与老人的功能性T细胞数直接相关。T细胞对异体蛋白的回应能力似亦减低,增殖速度也常比青年人慢。免疫反应功能试验提示老人的抗体反应虽见增加,但仍不如青年人活跃和持久(第41章,第265章)。

衰老的临床症候

年迈时流感和肺炎的发病率与死亡率增高,结核与带状疱疹等感染再活化亦增多。免疫功能下降也使老人发生自身免疫病(如系统性红斑狼疮)的也较少。

造血系统

多能干细胞(pluripotent stem cell)和红(粒)系祖细胞都无年龄相关性减低,说明衰老时基本造血功能改变甚微或无(第159章)。但衰老的造血系统对需求增多时的回应能力仍较差,故老人贫血恢复较慢,缺氧时血红蛋白增长亦较少。老人骨髓对红细胞生成素(erythropoietin)的回应似亦较差。

老人的中性粒细胞前杀菌作用较差,溶菌酶水平较低(第6章,第191章),信号转导明显减低,兴奋时二酰基甘油和IP_3释出亦较少。营养剥夺期间,杀死吞噬菌的储备功能似有障碍,营养不良老人很多发生严重细菌感染可能以此。

年龄相关性造血症候

除了在患有同等程度的疾病应激期间,老人更易发现血液系统异常改变外,尚未见到造血障碍方面的特异症候。

肌肉骨骼系统

骨质量和骨密度在30岁前达到高峰,此后即渐走低。女子绝经前,约以每年减少1%的速度下降,绝经后更增至每年2%～3%(第256章,第258章)。绝经后5～10年,骨质丧失又恢复到每年1%,但到80岁后期可能又会加速。由于男子骨质量比女子高,而骨质量的丧失速度相似,每年约1%,因此男子在高龄前不致出现临床影响。

年迈时肌腱和韧带弹性都较差,故老人发生破裂的较多,特别是跟腱。肋骨和脊柱的软骨与韧带易致钙化而使弹性减低。

肌肉在20～30岁时达到最终大小和肌力,无论男女,70岁时肌肉质量已减少约25%,除非被运动所抵消。到80岁时,多数静坐少动的人肌肉大小和肌力已比30岁中期的高峰状态减少30%～40%。晚年的肌肉质量决定于早年和晚年的运动情况:早年运动可使早期肌量达到较高水平,晚年运动则利于肌肉质量的保存。

年龄相关性肌肉骨骼症候

与高龄有关的最重要临床症候是骨质疏松(第258章)。肌肉质量减少(sarcopenia)是跌倒的明显诱因,也是居家老人的主要死因。运动对骨骼和肌肉质量作用明显,即使是在最大年龄区间的人。

跌倒是与年龄相关的重大症候,涉及神经、肌肉骨骼和心血管系统。老人跌倒大多是几项因素的联合作用,而不是某一单项原因。跌倒的内在因素如视力不佳、听觉丧失和平衡觉失调所致感觉障碍,认知障碍,抑郁;心血管、呼吸和代谢病;以及下肢软弱、握力不良、骨质疏松、类风湿性关节炎、骨关节炎和足疾等肌肉骨骼情况。跌倒的外部因素如家内外服药和环境。服药4种以上的病人,跌倒风险增加;易致跌倒的药物有安眠剂、肌肉弛缓剂、降压药、利尿药、抗抑郁药等。家内涉危情况如楼梯(下楼比上楼危险);松动物体如家具、绳索、小块地毯;照明不足特别是明暗可变区;鞋不合脚;地面反光或有图案;浴室缺乏安全设备等。户外涉危情况如路面不平以及因结冰、有水或落叶而易滑倒。

对跌倒的评估,应注意了解跌倒的详细情况,服药和医疗问题,活动能力;检查视力、步态、平衡和下肢关节功能;检查神经功能应包括肌力;还要检查心血管系统。对跌倒和晕厥(syncope)(第435章)的检查是相似的。只有从病史和体检未发现跌倒原因,或由此提示的特定情况需作实验室检查时,才作这类检查。这类检查可能涉及以下项目:

- 查血以排除贫血、感染和代谢病如糖尿病、甲状腺病等

- 心电图检查心脏病
- 24小时心电图记录或监护检查心律失常(第58章)
- 心杂音明显者的超声心动检查(第51章)
- 服用特定药物而感用药不足或超量时测定药物水平
- 有局灶性神经病体征或症状时应作脑CT扫描
- 如有提示症状,应由颈或脊柱放射线检查以排查椎管狭窄(第429章)

预防骨折

预防骨折要注意3点:首先,在同样创伤程度下,骨密度低的人比骨密度高的人更易发生骨折;女子应检查骨质疏松,并予相应治疗(第258章);男子的骨质疏松常诊断不足,骨折或一再跌倒的男子,应注意是否有骨质疏松,但老年男子应如何筛检,尚未明确。

如能防止跌倒,就能防止骨折。跌倒的危险因素包括过去有过跌倒史、肌肉软弱、服用多种药物、服用镇静或安眠剂、平衡和步态失常、认知障碍、关节炎、视力障碍、足疾等。减少跌倒要尽量减少一切可治因素。一再跌倒的老人,应作正规运动和平衡训练。但运动最适类型、时间长短和强度,仍未尽悉,不过平衡训练10周以上,收益最大。[●]运动贵在坚持,才能持续受益。

跌倒时个人体内脂肪垫和机械性髋保护器(hip protector)等器材,可使损伤减轻。欧洲对疗养院病人和随意走动的老人以髋保护器减少骨折的随机对照试验,收到不同效果。[●,●]坚持运用这些器材的只有20%~70%,作过研究的髋保护器中,有些美国尚无供应。

神经系统

解剖学上,年迈时脑即缩皱,60岁后缩小5%~10%。脑缩小主要是由于大脑皮质中脑组织的减少。对此脑的调节是在剩余神经元间建立新的连合。衰老时神经递质合成不断减少,相应受体也减少。主要功能改变是反应时间减慢,可能为神经传导或跨越突触的速度减慢所致。

衰老时的远视,是由于晶状体增厚、变硬,对近物聚焦的能力减低(第465章)。区分颜色的能力也减低,特别是对蓝色,这是晶状体发黄的缘故。从25~60岁,光线在晶状体的总通过量可能减低50%~65%,因此对照明的要求增高。老人眼前更易感受到漂浮物,是由于玻璃体胶状物随着年龄老化而更多液化和浮动。老人因泪水减少,故眼中常有沙砾感。整个视力是随年龄而减低的,65岁时,40%男子和60%女子的视力已减至20/70以下。

65岁以上老人中,约25%有听力障碍(第470章),男多于女。从耳向脑的神经传导变性,故难以鉴定声音,或在喧闹环境中难以听懂语言信息。老年性耳聋(presbycusis)可使对高频音的听觉缺失,对高音调辅音的语音与低音调元音和话音的鉴别也较难。

随着年龄的老化,睡眠形式也发生改变(第438章)。老人在夜间醒来的时间较多,睡在床上的时间也多得多,睡眠形式也有典型改变,即从儿童和青年人非常规律的逐步入睡演变为比较零散的睡眠形式,醒时增多。

年龄相关性神经症候

与年龄相关的记忆功能失常(第25章,第433章)常见,可能发生谵妄,特别是疾病或应激反应时。积极咨询干预可以防止谵妄,使谵妄的发生减少约40%~50%。[●]

睡眠周期紊乱对老人更为重要,与睡眠性呼吸暂停(sleep apnea)伴随的睡眠障碍性呼吸(sleep-disordered breathing),老人中似更增多(第96章)。解剖性改变如组织松弛和鼻与鼻窦病,可致睡眠障碍性呼吸。睡眠性呼吸暂停可能有神经性病因基础,位于睡眠周期中枢,引起中枢性睡眠性呼吸暂停,或为咽组织的神经控制问题。

体表系统

多数人皮下组织变薄,都是从40岁中期开始的,与日晒程度和防止外伤情况无关。表皮与真皮黏合减低,使皮肤更觉松弛,也更易起疱、发生擦伤及压迫性溃疡(第471章)。这种现象也能引起老年性紫癜(图23-1),后者是皮肤被撞或被擦时小静脉撕裂造成的(第476章)。

外界接触包括阳光(紫外线)、风吹和抽烟等,都能损害皮下组织和表皮特别是弹性蛋白纤维,从而促使皱纹的发生。光损伤过程(第474章)使修复进行缓慢,特别是前臂和小腿远端组织。紫外线照射还能诱发皮肤癌,最常见的是基底细胞癌,但鳞状细胞癌和黑色素瘤也与年龄有关(第209章)。约2/3老人

至少有过一种皮肤病，有两种内在皮肤病的约40%。

外界接触和年龄相关性改变的最深刻影响是创口愈合时间明显延长。65岁以上老人愈合时间，约比30余岁中青年长出30%，皮肤完全愈合需经5.5周而不是3.3周。

从成年到70岁，上皮细胞再生速率减低约50%。毛发情况也是如此，故老人毛发生长较慢。年迈时毛发灰白情况不一，但改变是普遍性的，这是因为毛球中黑色素细胞随着年龄的衰老而减少（第477章）。皮肤细胞大小和形态改变不规则，可因水或环境因素而发生皲裂。

年龄相关性体表症候

累及皮肤的特异病变有基底细胞癌和酒渣鼻（rosacea）（第474章～第477章）。老年性皮肤症候还有干燥症（xerosis）、体温调节性改变、皮肤变薄和毛发脱失。治疗干燥症主要是外用药保护和湿润皮肤（第473章）。

出汗减少使外界温度增高及发热时面临威胁（第105章）。无汗使通过传导和蒸发散失的热量减少，也使迁移到更合适环境的急迫感减低，而此时环境对极端温度的保护作用是至为重要的（第105章）。

压迫性溃疡即褥疮（pressure sore），是压迫和由此所致缺血引起的肌肉、皮下脂肪和皮肤的坏死（图23-2）。一般发生在下方骨骼和质硬或质软的表面间，压迫持续时间很长。在急症医院中，老年病人的发生率是8%，患病率为16%。重症监护室（ICU）和有髋骨骨折的老人中，发生更多。



图23-1 老年性紫癜是常见的良性损害，由于老年人胶原生成障碍和毛细血管质地脆弱。如无其他病征，无需追查。（由Forbes CD，Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London：Mosby，2003. 获准引用。）



图23-2 骶部严重褥疮，这是活动受限（固定）时严重但可预防的并发症之一。（由Forbes CD，Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London：Mosby，2003. 获准引用。）

褥疮只在持续受压超逾30 mmHg～35 mmHg时才会发生，而由标准床垫可以产生150 mmHg压力。剪切性损伤（shear injury）是在局部血管被拉扯并与下方破损血管分开时发生的，患者取斜坡卧位或对下方不断摩擦时更易发生。摩擦皮肤表层，也能引起灼伤。一切褥疮都是湿润的，使皮肤变软，贴附在下方表面，很易感染。

发生褥疮风险较高的情况是不活动、大小便失禁和循环状况不良（如由于低血压、脱水、血管病等原因）。神经性疾病特别是影响感觉的末梢神经病，能诱发褥疮；任何能引起痉挛、挛缩和活动不良的神经病莫不如此。

预防对策为鼓励安全体位、定时翻身和避免直接压迫。慎用减压卧具，能减少髋骨骨折后褥疮的发生。但深层泡沫床垫和气垫更为有效。

褥疮出现后，应拍片确定基础情况。改善营养，清除对创口的一切压迫，还要精心防止再有褥疮发生。应考虑清理坏死组织，由湿至干敷料，手术或化学扩创均常应用。感染可能需局部或系统应用抗生素。半封闭和封闭敷料可能也有帮助。多数褥疮都在6个月内愈合，但手术修复有时亦属必要。

临床药物学

所有处方药（第27章）约30%是老人服用的，尽管他们在总人口中只占14%。老人对非处方药的消耗量也与处方药的情况相似，甚至更多。

胃肠道对药物的吸收，一般未因年迈而改变，尽

管从理论上说,需在胃中酸化的药物有可能吸收较差,因为老人萎缩性胃炎和胃酸减低的情况发生较多。不过由于药物对肌肉或脂肪的分布,衰老时药物分布有明显改变。因为肌肉质量随着年龄的老化而下降,脂肪在总体重中所占份额增加。因此老人对水溶性药物作用更为敏感,亲脂性药物的作用则更长。

正常衰老伴随的肾功能下降,使得很多药物的清除减低,特别是地高辛(digoxin)、氨基糖苷类(aminoglycosides)和西咪替丁(cimetidine)。肝代谢可能也随年龄下降。所谓1相反应的氧化反应,可因正常衰老而削弱,但2相反应(结合和葡萄糖苷酸化)则相对完好。临床例证如需要1相和2相代谢的地西泮(diazepam),老人半衰期较长,而代谢只需1相反应的奥沙西泮(oxazepam)则否。

这些药代动力学改变的总体影响是使很多亲脂性药物的半衰期延长(半衰期与药物分布容积除以药物清除率的关系相当)。营养不良和体质虚弱的老人,血清白蛋白水平可能减低。与年龄相关的血清白蛋白水平下降无何临床意义。但如白蛋白水平 < 3 g/dL,药物水平就需按其与白蛋白的结合来分析。

老人对很多药物吸收后更为敏感。脑对很多化合物包括阿片类、苯二氮䓬类和精神抑制药(安定药)等似更敏感,因此较小剂量就能取得青年人需以较大剂量才能获得的同样效果。华法林(warfarin)主要作用于肝,老人应以较小剂量来维持正常抗凝作用,因为老人肝脏对维生素K依赖性系统阻断更为敏感。

老人不按医嘱服药的风险也较高,影响合作的因素如药品费用、病人对所用药品的认识不足、难以承受副作用以及治疗方案的复杂性等。要求服用处方药3种以上时,顺应性较低。

多药治疗在老人中的最重要现象也许是抗胆碱能性作用的不断积累,出现口干、便秘、视力不佳、尿潴留、平衡障碍和认知困难等情况。常用药物类别包括神经抑制药、解痉药、抗焦虑药、抗组胺药和尿失禁药等。

A 级论证文献

❶Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. N Engl J Med, 1994, 331: 821 – 827.
多方面干预减少社区老人的跌倒风险。

❷Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. N Engl J Med, 2000, 343: 1506 – 1513.
应用一种髋保护器预防老人髋骨骨折。

❸van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, et al. Prevention of hip fracture by external hip protectors: A randmized controlled trial. JAMA, 2003, 289: 1957 – 1962.
体外髋保护器预防髋骨骨折的随机对照试验。

❹Marcoantonio ER, Flacker JM, Wright JR, et al. Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. J Am Geriatr Soc, 2001, 49: 516 – 522.
减少髋骨骨折后发生谵妄的随机试验。

推荐阅读

Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. N Engl J Med, 2002, 346: 905 – 912.
作者对门诊和住院病人的对照试验证明老年性检查和处理可使功能下降的情况明显减少,心理健康改善,而费用并未增高。

Cuddigan J Berlowita DR, Ayello DA, for the National Pressure Ulcer Advisory Panel. Pressure ulcers in America: Prevalence, incidence, and implications for the future. An executive summary of the National Pressure Ulcer Advisory Panel Monograph. Adv Skin Wound Care, 2001, 14: 208 – 215.
作者等为美国褥疮顾问组写的评述,对美国褥疮患病率、发生率和今后展望,论述甚详。

Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA, 2003, 289: 1652 – 1658.
作者等研究证明:在因药物中毒而住院的老人中,很多是在用过一种已知能引起药物相互作用的药物后发生的。

Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. N Engl J M, 2003, 348: 42 – 49.
作者以病例为基础,对如何预防老人跌倒所作全面评述。

(王贤才 译;王小磊,高摄渊 校)

第 24 章
尿失禁

Joseph G. Ouslander

定义和论述范围

尿失禁(urinary incontinence)是非意愿性尿逸失已达构成健康或社会问题的程度。尿失禁虽然常被隐匿,不与医卫人员谈及,但它却是一个相当常见而费用不菲的病理状况。约半数中、青年妇女都有过尿失禁的体验,常与分娩有关。尿失禁又是中、老年男性良性和恶性前列腺增大的常见症候。尿失禁的发生率和患病率随年龄而增长,妇女尤甚。在相对健康的 60 岁以上社区居民中,1/3 妇女和接近 20% 男性都有一定程度的尿失禁。约 10% 男性和妇女常有尿失禁(至少每周 1 次),或使用保护性衬垫。住院老人中约 40% 有尿失禁,长期养老院中则高达 70% ~ 80%。

尿失禁带来很大的身心痛苦,为此支付的保健费用亦甚可观。尿失禁使人感到不适,引起皮肤病,老人还可因急于如厕而摔倒。它还是社交障碍,令人困窘,因而与世隔绝,抑郁寡欢。尿失禁又是进入长期养老机构的重要诱因。为处理尿失禁及其并发症而支付的保健费用,估计每年在 200 亿美元以上。

发生机制

控制排尿需下尿路功能的有效运作,要有适度灵活、敏捷、感知和调控意愿,还要不存在环境和医源性障碍(表 24-1)。就下尿路而言,尿失禁是由于:(1)膀胱活动亢进未能贮存尿液,或尿道阻力减低;(2)膀胱由于解剖或生理性梗阻或不能充分收缩而不能排空;(3)以上因素的联合作用。

衰老本身不会造成尿失禁,但与年龄有关的改变能诱发该症。妇女可因雌激素作用减低和尿道周围及骨盆肌肉削弱而使尿道阻力下降。男性的尿道阻力增加和尿流速率减低,则与前列腺增大有关。无论男女,膀胱都会变得活动亢进,并受非意愿性逼肌收缩的影响(男性尤甚)。与此同时,很多老人还因膀胱收缩障碍而发生逼肌活动亢进而收缩障碍(detrusor hyperactivity with impaired contractility, DHIC)的情况。此外,肾浓缩功能的老年性下降和精氨酸加压素的正常昼夜节律的丧失,也能使老人发生尿增多和失禁。

有几种可逆性因素,能引起尿失禁,特别是对老年病人(表 24-2)。为便于记忆,这些常见可逆因素可归纳为"DRIP",即谵妄(delirium);活动受限、尿潴留(restricted mobility, retention);感染、炎症、嵌顿(infection, inflammation, impaction);多尿和药物(polyuria, pharmaceuticals)。

临床表现

尿失禁可能突然发生。老年人突发尿失禁常与

表 24-1

控制排尿所需条件

有效的下尿路功能
储存
膀胱对尿量增加的低压性调适
膀胱出口关闭
对膀胱充满的适当感受
膀胱无非随意性收缩
排空
膀胱有收缩能力
膀胱出口阻力和膀胱收缩力皆减低
使用便器及处理衣着的灵敏性
适当感知功能,及时感受尿意,并能找到厕所或便器
有控制排尿的要求
无环境和医源性障碍,如不能上厕所,未能获得便器,无护理人员,药物副作用等。

急性内科疾病有关,或为一种以上可逆性因素所致(表24-3)。但更常见的情况则是尿失禁为一慢性病,常已忍受多年才向保健医生提及此事。因此定时对病人提出有关膀胱控制方面的筛检性问题是很有帮助的。

持续型尿失禁可以分为4种基本类型(表24-3)。**应激性尿失禁**(stress incontinence)女性远多于男性,男性只是在括约肌遭受手术或辐射后才会发生。**窘迫性尿失禁**(urge incontinence)是老人最常见也最令人困窘的问题,常伴有膀胱活动亢进的其他症状,如白天尿频(2小时小便一次或更频繁)、夜尿增多(正常睡眠时间内2小时一次或更频繁)。**溢流性尿失禁**(overflow incontinence)无特异性,可与应激性及窘迫性相似。男子、糖尿病和神经性疾病时发生此型尿失禁的风险较高。**功能性尿失禁**(functional incontinence)时的非随意性排尿主要与行动及认知(意识状态)有关。以上几种基本类型的尿失禁常偕同存在。如相当一部分妇女既有窘迫性又有应激性尿失禁(常称"混合型")。体质虚弱的老年病人,常有窘迫性尿失禁及膀胱活动亢进,并因功能障碍而致尿失禁。

诊断

尿失禁病人的基本检查包括重点病史(最好有排尿日志)和针对性体检,以及尿液分析和排尿后残余尿量测定(图24-1)。后者几乎是所有尿失禁病人都应作的,因为溢流性尿失禁并无特征性表现,单由体检是难以发现显著尿潴留(即排尿后残尿 > 200 mL)的。现在有一种轻便超声装置,可以非介入方法准确测得膀胱容积。基础性检查的目的是:(1)发现潜在的可逆性因素(表24-1);(2)如有可能,确定可能性最大的尿失禁类型及其内在病因(表24-2);(3)确定是否尚须进一步检查。

表24-2

尿失禁的可逆性病因

病因	处理
发生在下尿路的病因	
尿路感染(有尿频、尿急、尿痛等症状)	抗菌治疗
萎缩性阴道炎或尿道炎	局部应用雌激素
前列腺切除术后,产后	行为干预,数月后如未消失,应作进一步检查
粪块嵌塞	剔除嵌塞;必要时适当应用大便软化剂,便量扩增剂,轻泻剂;适当增加运动和饮水量
药物副作用	
利尿剂	如临床情况允许停用或改用他药,亦可减量或调整用法,如酌用速效利尿剂
抗胆碱能药	
α-肾上腺素能药	
亲精神药物	
麻醉剂	
尿液生成增多	
代谢性(血糖增高,血钙增高)	加强对糖尿病的控制;根据具体病因,矫治血钙增高
饮水过多	减少饮用咖啡类饮料
容量负荷过重	
静脉功能障碍及水肿	弹性袜
	下肢抬高
	限钠
	利尿治疗
充血性心力衰竭	内科治疗
难以(或不愿)如厕	
谵妄	检查急性精神错乱的内在病因并予治疗
影响活动的慢性病、外伤或行动受限	定时小便
	改变环境(如使用便器在床上大小便)
精神性	药物或非药物疗法

由 Kane RL, Ouslander JG, Abrass JB. Essentials of Clinical Geriatrics. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1998. Copyright © by McGraw-Hill, Inc. McGraw-Hill 出版公司惠允引用。

表 24-3

持续性尿失禁的基本类型和病因

类型	临床表现	常见病因	主要治疗
应激性	腹压增加(如咳嗽、大笑、运动)时非随意性出尿;并有括约肌软弱,症状可能是经常性尿湿	盆底肌软弱,尿道活动亢进,膀胱出口或尿道括约肌软弱	盆肌锻炼及其他行为干预 α-肾上腺素能激动剂(伪麻黄碱 30~60 mg 3/d) 尿道周围注射 膀胱颈悬吊术
急迫性	一旦感到膀胱充盈即须排出,稍延即有尿逸出(逸出量不一,但量常较大)	逼肌活动亢进,孤立性或伴有: 局部生殖泌尿病变如肿瘤、结石、憩室、溢流性梗阻 CNS 病如卒中、痴呆、帕金森病、脊髓损伤等	膀胱训练及其他行为干预 膀胱弛缓剂(托特罗定 4 mg,1/d,其他抗胆碱能药)
溢流性	膀胱过度充盈而又遭受机械性外力作用或尿潴留对膀胱和括约肌功能的其他影响而有尿逸出(逸出尿量常不大而未被注意)	前列腺、狭窄、膀胱膨出所致解剖性梗阻 糖尿病或脊髓损伤所致膀胱收缩障碍 多发性硬化和其他骶上脊髓损害所致神经病因性失禁(逼肌括约肌协同失调)	手术解除梗阻 间断性或长期导尿
功能性	由于认知障碍或身心原因、环境影响未能如厕所致意外失禁	高度痴呆及其他神经性病变 精神因素如抑郁及憎恨	及时排尿及其他行为干预 可吸收性尿垫 膀胱活动亢进的药物治疗(适选病例)

CNS = 中枢神经系统。

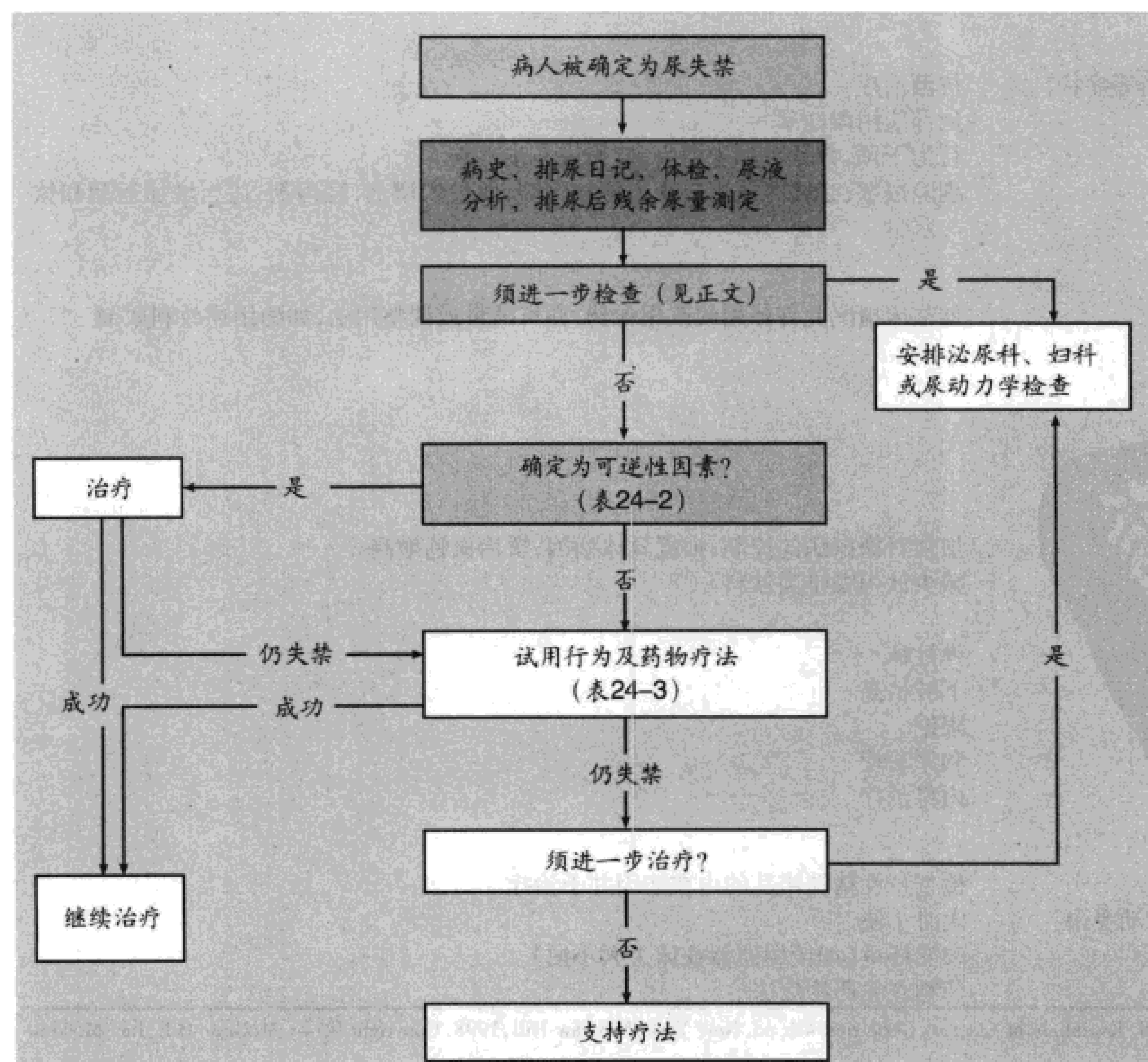


图 24-1 基层医生适用的尿失禁检查、治疗流程。进一步检查正文已有提要。

经过选择的病人,是可受惠于表24-1中所载追加诊断性检查的。如无菌性血尿病人应考虑尿细胞学检查和膀胱镜检查。严重子宫脱垂者应请妇产科医生会诊,考虑子宫托或手术问题。无论男女,应激性尿失禁都应安排外科治疗。显著尿潴留病人如尿失禁系神经性因素所致,初步治疗如未收效,应考虑尿动力学检查。复合尿动力学检查(多通道膀胱内压测定,压力-流量测定,逸漏点加压检查)能了解下尿路的确切病理生理原因,并按此提出特异性治疗方法。

治疗

处理尿失禁的最常用方法就是成人尿布或尿垫。这类产品虽不乏精心设计之作,也很有帮助,但皆无特异性,价位亦颇高。很多病人未能选用这些产品,转而自行设计、制作,卫生状况则常较差。使用成人尿布和尿垫,还可能掩盖某一可治病因或潜在的严重病史,也加重了体质虚弱的老年病人的依赖性。因此这些物品一般只能作为比较特异性干预的辅助用品,鼓励病人至少应接受基础性检查项目。

通过以上基础性检查发现的可逆因素,应予矫治(表24-2)。有些病人的尿失禁在对这种(这些)因素进行矫治后即可消失。持续性尿失禁的主要治疗措施见表24-3。随机对照临床试验证明:各种行为疗法对适选病人是很有效的。[1]态度积极的功能性病人,以行为疗法治疗应激性、窘迫性和混合性尿失禁,一般收效均佳。这样的治疗应包括教育、自我监护(作排尿日志)、调整饮水量、各种膀胱训练(如定时排尿和应对尿急的方法)、盆肌操练等。很多病人很难分辨特定盆肌,但可受惠于一些辅助性技术如生物反馈(利用括约肌和腹肌的体表肌电图)、阴道重物和电刺激(根据刺激频率,有助于盆肌的鉴定和锻炼,有助于膀胱活动的抑制)。对长期住院和在家的某些活动及认知障碍病人,及时提醒排尿(或其他形式的系统性排尿辅助设施)不失为处理白天尿失禁的良策,收效殊佳。

药物治疗亦有效验,亦可结合行为疗法共同治疗。妇女的应激性尿失禁可用α-肾上腺素能药物,以提高尿道周围平滑肌的收缩性能。这些药物可与雌激素合用。但应激性尿失禁单用雌激素无效;对下尿路症状,局部应用雌激素似较口服雌激素收效更好。膀胱弛缓剂可用于窘迫性尿失禁,[●]但常因抗胆碱能性副作用(特别是口干)而使其应用受限。托特乐定(tolterodine)是最新获准面市的膀胱弛缓剂,不良副作用可能比其他抗胆碱能药要少。α-肾上腺素能阻滞剂已证明可使前列腺增大者的排尿刺激性症状包括尿频、尿急等减轻。[●]药物治疗窘迫性尿失禁的新途径,包括多种备选给药法(alternative delivery systems)和新型药物等,亦正在开发中。慢性尿潴留和溢流性尿失禁时的膀胱活动低下,药物治疗一般无效。

妇女的应激性尿失禁,外科治疗极为有效,至少可达1~5年。内因性括约肌软弱时,尿道周围注射胶原可能有助(尿道动力亢进时则否)。

预防

尿失禁尚无切实有效的预防对策。但可从3方面作些努力,不无小补,故应在此略事陈述。首先是膀胱卫生以及行为和膳食方面的一般性宣传教育,使人了解尿失禁及与此有关的排尿问题不是正常的,发生这类症状,应作检查和治疗。其次,盆肌操练可能是一项有效的防范措施。此法治疗能否取得病人合作及其长期效果,现正研究中。最后,预防骨质疏松和心脏病(可能还有 Alzheimer 病即早老性痴呆)的雌激素补偿疗法,对尿失禁可能也有预防作用。预料通过绝经期后妇女的大规模雌激素治疗的试验研究,可能从中得到一定启示。

今后展望

确定造成逼尿肌功能亢进的内在病因,包括传入性感觉神经配置作用,是一项重要目标。开发新药和药物发送系统,以矫治逼尿肌功能亢进,减少令人困扰的抗胆碱能性副作用,将对尿失禁的治疗产生重大影响。

A 级论证文献

[1] Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al. Behavioral vs. drug treatment for urge urinary incontinence in older women. JAMA, 1998, 280: 1995-2000.

老年妇女窘迫性尿失禁的行为及药物疗法比较。

❷Appell RA, Sand P, Dmochowski R, et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: Results of the OBJECT Study. Mayo Clin Pros, 2001, 358 - 363.

缓释型氯化奥昔布宁和酒石酸托特罗定治疗膀胱活动亢进的前瞻性随机对照试验报告。

❸Lepor II, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazocin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med, 1996, 355: 533 - 539.

特拉唑嗪、非那雄胺或二者合用治疗良性前列腺肥大。

推荐阅读

Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for urinary incontinence in the United States, 1979 ~ 1997. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189: 70 - 75.

作者指出:1979—1997 年,美国妇女尿失禁手术率几增长 1 倍。

Burgio KL, Locher JI, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. J Am Geriate Soc, 2000, 48: 370 - 374.

行为与药物联合治疗老年妇女窘迫性尿失禁收效更佳。

Dugan E, Cohen SJ, Bland DR, et al. The association of depressive symptoms and urinary incontinence among older adults. J Am Geriatr Soc, 2000; 48: 413 - 416.

老人尿失禁与抑郁症有明显相关性。

Goode PS, Burgio KL, Locher JL, et al. Effect of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinenece in women: A randomixed controlled trial. JAMA, 2003, 290: 345 - 352.

作者等的随机对照试验证明妇女应激性尿失禁行为疗法时加用盆底电刺激不能使疗效更为提高。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,朱美珍 校)

第25章
衰老的神经心理改变

Sharon K. Inouye

概述

衰老过程在中枢神经系统构成重要生理改变(表25-1),包括解剖、神经递质和神经生理等改变。很多老人因此而发生年龄相关性症状与症候(表25-2)。但是这些生理改变在不同老人中,个体差异甚大,很多因素可使改变减轻,这些因素如膳食、环境、生活方式、遗传因素、病残、药物副作用等。这些改变引起正常衰老时常见的年龄相关性症状,包括反应慢、直立性低血压、眩晕或头眩、老视(presbyopia)、老年性耳聋(presbycusis)、步态僵硬、睡眠困难等。在无病情况下,这些生理改变引起的症状一般都较轻微,日常活动不致受到限制。但是这些改变使生理储备减低,因而对疾病、药物和环境因素的应激影响更为易感。

神经精神性改变是造成老年人病废失能的主要原因,几乎半数功能丧失皆出于此。估计全世界老人中,有严重神经精神情况的,约达15%~25%。重要的是这些情况都是随着年龄的增长而发生的疾病造成的,不是正常衰老过程所应有的。65岁以上老人,约10%有Alzheimer病及相关痴呆症,85岁以上老人中,40%有之(第433章)。所有65岁以上老人中,谵妄(delirium)约见于5%~10%,通常是在急病和住院期间发生的。约5%老人有严重精神抑郁,有明显抑郁症状者多达15%。焦虑性障碍约见于10%老人。老人还可由于以下情况而出现明显病变和功能障碍:脑血管病(第439章~第441章)、Parkinson病(第442章,第443章)、末梢神经病(第462章)、脊髓变性病(第463章,第464章)、椎间狭窄和椎间盘病(第429章)、癫痫类病变(第434章)、睡眠性呼吸暂停(第96章)、摔倒(第23章)、尿失禁(第24章)、阳痿(第247章)等。诊断这些病变,必须了解和进

表25-1

中枢神经系统中与衰老有关的生理改变

神经解剖改变
脑萎缩
神经元计数减少
神经炎性斑块增多
脂褐质和黑素增多
神经递质改变
胆碱能性传递减少
多巴胺能性合成减少
儿茶酚胺合成减少
神经生理改变
脑血流减少
电生理改变(α节律减慢,诱发电位反应潜伏期增加)

表25-2

衰老有关生理改变的神经精神表现

系统	表现
认知	健忘
	从成年期起工作速率减低
	神经精神功能减低:选择性注意力,语言流畅,(记忆内容的)随意回放(retrieval),复杂视觉感受,逻辑分析
反射	牵张反射敏感性丧失
	踝反射减弱或缺失
	自主神经和翻正反射减弱,体位稳定性差
感觉	老年性耳聋(高频听力丧失),耳鸣
	前庭系统功能减退,眩晕
	老视(晶状体弹性减低)
	瞳孔反应慢,上凝视减弱
	嗅觉系统功能减退
	震颤感减低
步态或平衡	步态僵硬,徐缓,前屈
	躯体轻度偏斜,稳定性稍差
睡眠	睡眠效能减低,疲困
	觉醒时增多,失眠
	3、4期睡眠减少
	睡眠持续时间不一,瞌睡增多

行精神状态的检查及功能状态的测定，了解精神性药物在老年病人中的应用及其副作用。

精神状态的检查

除了详尽的神经系统检查外，对有神经精神紊乱的老年人还需进行周密的精神状态的检查。包括情感、心境和认知的评估。对此已有一些简便的筛检试验，帮助发现可能存在的问题，以利进一步检查和治疗。筛检抑郁病如采用15项简化老年抑郁评估方案，积分6以上，即表明有明显抑郁症，须作深入检查（表25-3）。另一可供选用的抑郁筛检法是利用一般卫生问卷；对已有认知障碍的病人，可采用观察者评估法如Hamilton抑郁分级标准。

早期认知缺陷很易在交往中疏漏，因为智能障碍很易由完好的社会交往能力而掩匿不显。考虑到认知障碍发生率甚高，因此建议一切老人都作规范的认知筛检。检查内容至少应包括以下项目：一般注意力，定向能力，语言，记忆，视觉空间能力（visuospatial ability），概念化能力（conceptualization）等。为除外谵妄，首先就应通过测试以评估谵妄之有无，如让病人重复5位数，或向前追溯月份；对注意力缺失的病人，再作其他认知测试亦无何意义。进一步认知检查，也有很多简便实用的筛检方法，采用最多的是简易精神状态检查法，共19项，30分，可在10分钟内完成（表25-4）。积分25分以上，一般表明认知功能完好，积分24分以下，则须进一步检查潜在痴呆症的可能。床边进一步检测可请病人画一个钟，并按规定时间画出时针和分针位置，以测试视觉空间能力和高级皮质功能。通过问话，检测在假定情况下（如火灾时或开车时）的判断和解决问题能力，以从中窥悉病人安全和独立处事的能力。

表 25-3

老年抑郁症测试简表

1. 你对自己的生活基本满意吗?	是/**否**
2. 你已放弃了很多活动和兴趣吗?	**是**/否
3. 你觉得生活空虚吗?	**是**/否
4. 你是否常常感到心烦意乱?	**是**/否
5. 你在大多数时候都感到心情很好吗?	是/**否**
6. 害怕有什么坏事情发生在你身上吗?	**是**/否
7. 你在大多数时间都感到愉快吗?	是/**否**
8. 你觉得自己孤立无援吗?	**是**/否
9. 你是否宁愿待在家里，不愿外出做新事情?	**是**/否
10. 你觉得自己在记忆力上比大多数人更成问题吗?	**是**/否
11. 你觉得现在活得很不错吗?	是/**否**
12. 你觉得现在这样真是太没意思吗?	**是**/否
13. 你觉得精力充沛吗?	是/**否**
14. 你觉得自己的情况没有希望了吗?	**是**/否
15. 你觉得大多数人都比你过得好吗?	**是**/否

评分：提示抑郁症的答案用黑体；6项以上黑体答案提示有抑郁症状。

仿 Yesavage J, Brink T, Rowe T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatr Res, 1983, 17:37-49.

表 25-4

简易精神状态检查法

认知领域	最高评分
定向力	
说出现在是何年、季、月、日、星期几?	5
说出我们所在城市、州、县、医院和楼层	5
记录	
说出3样物名：逐个描述后，请病人说出那3样物名。答对1个，给1分。重复这些至3项都被学会。计算试验并记录其次数	3
注意力和计算	
从100按每次减7回推，回答5次后停止 亦可把英语WORLD 5个字母从后向前拼出	5
回忆	
说出上面重复的3项事物。说对1项给1分	3
语言和行为	
出示一支铅笔和一块表，请病人说出名字	2
请病人重复以下短语："假如，以及，但是"[①]	1
三段式要求："右手拿纸；把纸对折；把纸放在地板上。"	3
"读出并照做：闭上眼睛。"	1
"请写一个句子。"	1
"照画这份图形。"（连接五边形）	1

积分25分以上表明认知功能完好。

仿 Folstein SE, McHugh PR. "The Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr Res, 1975, 12:189-198.

①原文为"No ifs, ands, buts."都是日常不会出现的形式。f、d、t后加s尚有发音含义。

——译者

功能评估

这里的功能障碍，是指难以完成日常活动，这在老人中是常见的。虽然在常规医学检查中，并不都要从事这样的检查，但根据医学和神经精神状况检测病人功能丧失程度，对正确认识疾病造成的负担及其对病人日常生活的影响，还是极为重要的。老年病人功能状况与健康的关系，可由以下情况看出，即功能测定结果对住院后死亡率的预测作用，比诊断的提示意

义更大。再者,功能测定对老人其他住院后果也有重要预测意义,如可能住院多久,出院时功能状况如何,今后需作何照料,医疗关注度,收容住院①的概率,远期预后等。

功能测试应包括病人完成日常生活中自我照料的基本事项的能力,以及独立生活所需较高级活动能力,日常生活中使用器具的能力等。能完成日常生活所需的活动,说明病人能基本做到生活自理,如进食,清扫,沐浴,穿衣,如厕,取物,散步等。能使用日常用具,说明病人能胜任更复杂的任务,如购物、做饭、理财、管家、使用电话、服药、开车、使用搬运工具等。功能测试应对病人或其家属进行,提问时要明确病人是否能独立完成这些活动。其他尚应测试和了解的有关项目如视力、听力、大小便控制能力、营养状况、安全性、生活情况、社会支持情况、社会经济地位等。

急性功能减低往往是老人严重急性病最先有时甚至是唯一的症候,必须立即引起医生的注意。同样,有些情况如谵妄、跌倒、大小便失禁、抑郁、"体质终不见好"(failure to thrive)等,则是提示应立即进行检查的征兆。

表 25-5

有精神作用的药物

镇静剂或安眠剂
- 苯二氮䓬类(特别是氟西泮,地西泮)
- 巴比妥盐类
- 睡眠用药(水合氯醛)

麻醉剂(特别是哌替啶)

抗胆碱能药
- 抗组胺药(苯海拉明,羟嗪)
- 解痉药(颠茄,地酚诺酯)
- 杂环抗抑郁剂(阿米替林,丙米嗪,多塞平)
- 精神抑制剂(氯丙嗪,氟哌啶醇,硫利达嗪)
- 抗震颤麻痹药(苯扎托平,苯海索)
- 阿托品,莨菪

心脏用药
- 洋地黄糖苷
- 抗心律失常药(奎尼丁,普鲁卡因胺,利多卡因)
- 降压药(β 受体阻断剂,甲基多巴)

胃肠用药
- H_2 受体阻断剂(西咪替丁,雷尼替丁,法莫替丁,尼扎替丁)
- 甲氧氯普胺

其他药物
- 非类固醇抗炎药
- 皮质类固醇
- 抗惊厥药
- 左旋多巴

非处方药
- 感冒/鼻窦制剂(抗组胺药,伪麻黄碱)
- 睡眠辅助药(苯海拉明,含乙醇酏剂)
- 抗睡眠药(咖啡)
- 恶心/胃肠(H_2 受体阻断剂,洛哌丁胺,美克洛嗪)

老年病人中的药物精神性效应

老年病人中的药物不良反应

老年住院病人中,约 29% ~38% 发生医源性并发症,发生率比青年病人高出 3 ~5 倍。药物不良反应是最常见的医源性并发症,约占一切并发症的 20% ~40%。老年人由于多药合治、多种慢性病、肝肾功能相对较差、生理储备功能减低和药物代谢的改变等原因,更易发生药物不良反应。另据报道,住院老人中,约 40% 用药不当,其中 1/4 以上对所用药物为绝对禁忌,有些人所用药物则是不必要的。由于 50% 药物不良反应是用药不当发生的,因此减少不良反应事件的发生是大有余地的。

具有精神性作用的药物

几乎各类药物都有可能使易感病人发生谵妄,但有些药物是最常引起这种不良反应的(表 25-5),故老人应用时,尤须审慎。老人的谵妄和认知能力减低,很多都可通过对这些精神性药物的回避、取代或减量而得以防止。长效苯二氮䓬药物如氟西泮(flurazepam)和地西泮(diazepam),是对老人最易引起反应的药物,应尽量不用。如由非药物途径处理失眠未能奏效,宜短期选用无活性代谢物的中效苯二氮䓬药物如劳拉西泮(lorazepam)0.5 mg,半衰期 10 ~15 小时。抗胆碱能效能的药物如抗组胺类、抗抑郁剂、精神抑制剂、解痉剂等,对老人能引起各种耐受不良的副作用,包括谵妄、体位性低血压、尿潴留、便秘、口干等。麻醉剂中,哌替啶(meperidine)比其他药物更易引起谵妄,因为它有一活性代谢物去甲哌替啶(normeperidine)。心脏药物如洋地黄和抗心律失常药半衰期长,治疗窗口小,在老人体内蛋白结合度也减低。医生应注意,这些药物(如地高辛),即使是治疗剂量,也能发生毒性反应。H_2 受体阻断剂如西咪

①institutionalization,通常指收住精神病院并予必要看管。——译者

表 25-6

老人药物治疗准则

一般原则
切记老人对任何药物的精神活性作用皆极敏感
懂得所开药物的药学作用。要深入了解几种药物
推荐的治疗方法：
1. 尽可能采用非药物疗法
2. 不以“必要时”常规用药的方式，治疗失眠、焦虑和疼痛
3. 选择潜在毒性最小的药物
4. 尽可能换用毒性较小的药物。[如以硫糖铝或制酸剂代替 H_2 受体阻断剂，车前子亲水胶(Metamucil)或白陶土果胶(Kaopectate)代替地芬诺酯-阿托品(Lomotil)，对乙酰氨基酚或水杨酸胆碱镁疗法镇痛]
5. 减低剂量
6. “小量开始，缓渐增量”
老人应用精神活性药物，由常规量的25% ~50%开始缓渐调试药物
合理确定治疗终点：只求症状的改善而非消除
7. 治疗尽量简化
8. 定期对所用药物治疗方案再事评估、复查。请病人把药瓶都带来，说明现在服药情况
9. 长期用药应复查评估，因为病人情况正在改变中
10. 检查所用非处方药

替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)、尼扎替丁(nizatidine)等，都是老人常用药物，也是他们发生药物性谵妄的最常见原因。对此医生应有充分认识，考虑应用其他毒性较小的药物，如硫糖铝(sucralfate)或制酸剂，特别是在用药预防而非治疗活动性疾病的情况时。质子泵抑制剂已有病例报道与谵妄有关，但这种不良反应的总发生率尚未作过系统测定。

所有可预防性药物不良反应中，几乎50%是由有精神作用的药物引起的，患者常同时接受3种以上精神性药物，剂量也常不适当地过高。精神性药物最常见的不良反应是谵妄和认知障碍。应用任何精神性药物，都会使谵妄及认知能力降低的发生风险增长4倍，但由此产生的结果则因所用药物类型或类别而异，还与所用药物的总量有关。镇静安眠药可使谵妄和认知能力降低的发生风险增长3 ~12倍，麻醉剂是2 ~3倍，抗胆碱能药则可增长5 ~12倍。多药合用，不仅存在各自的不良反应风险，而且由于药物间相互作用的可能增高，使总的发生风险更为复杂。如24小时内增加3种以上药物，将使谵妄的风险增长4倍。同样，认知能力降低的风险也与用药品种多少直接相关，2 ~3种药物合用时，增长3倍，6种以上药物合用时，增长将达14倍之多。

老年人药物治疗的原则

对老人，医生应经常想到非药物疗法是否会更好。像精神放松、按摩和音乐治疗失眠与焦虑都是极为有效的；局限性疼痛以局部疗法如热敷、超声、皮下电刺激等法处治，常能收到效果。

老人如需用药，医生应选择发生毒性反应概率最小的药物，着重选用那些已在老人群体中作过充分测试的药物(表25-6)。选定药物后，对精神活性药物最好是先以成人常规量的25% ~50%试服，以后再缓渐增量。药物治疗方案尽量简单，力求品种最少，片(丸)数最小。最重要的是，所用药物治疗应经常反复评估。

即使是应用已久的用药方案，也要再事评估，因为宿主情况是会随着年龄增长和疾病而改变的。长期用药也未必意味着需要持续用药。医生应定期检查病人所用全部处方药和非处方药，最好是请病人把所有药瓶都带来，说明各种药物的服用方法。病人往往对非处方药潜具的毒性估计不足而选用多种非处方药，从而引起不良反应，甚至直接影响处方药可望的疗效(第27章)。

今后展望

老人认知和功能减低的筛检方法还会继续改进和简化。今后的一个重要发展方向是把这些筛检手段在医生诊室、诊所、医院、疗养院和其他场合，常规运用于所有老人的诊疗工作。

推荐阅读

Drugs that may cause cognitive disorders in the elderly. Med Lett Drugs Ther, 2000, 42:111 - 112.
全面列举可能对老人引起认知障碍的药物。

Dufouil C, Clayton D, Brayne C, et al. Population norms for the MMSE in the very old: Estimates based on longitudinal data. Neurology, 2000, 55:1609 - 1613.
纵向人口资料中75岁以上老人简易精神状态检查(MMSE)的范数。

Hanlon Jt, Schmader KE, Boult C, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. J Am Geriatr Soc, 2002, 50:26 - 34.
不当用药的情况(按全国专家组共同制定的鉴定标准确定)在社区老人中是很常见的,而且还会持续下去。

Karlawish JHT, Chark CM. Diagnostic evaluation of elderly patients with mild memory problems. Ann Intern Med, 2003, 138:411 - 419.
通过病例讨论,分析有轻度记忆问题的老年病人诊断途径。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,朱美珍 校)



第 26 章
老年病人的谵妄和其他意识状态类问题

Sharon K. Inouye

老年病人意识状态改变的检查

意识状态的改变，是老年人急性病时最常见的表现症状，老人急症以此而来者，可达 30%。重要的是，意识状态往往还是老人内在总体健康状况的晴雨表，常常是潜在严重疾病的唯一症状。很多药物、神经和精神情况，都能引起意识情况的改变（第 426 章，第 433 章），系统性检查则有助于对老年病人意识状况可疑改变的评估（图 26-1）。

检查疑有意识状态改变的老年病人，第一步就是收集可靠资料，全面了解病史，以确定病人认知功能的基础水平，如有认知改变，应了解其临床发生过程。慢性改变即在数月至数年期间发生的改变，最可能是潜具某种痴呆性病变，应作相应追查（第 433 章）。急性改变即在数日至数周内发生的改变，即使是在已有痴呆症基础上发生的，亦应通过周密的认知检查以确定谵妄之有无。如无谵妄的特征如漠不关心（inattention）、思维混乱、意识水平改变、症状波动等情况存在，应深人检查抑郁症、急性非器质性精神病及其他精神改变。

谵妄

谵妄是一种以注意力和认知功能急性改变为特征的临床综合征，是老人住院最常见的并发症，也是一种可能具有破坏性的病变。尽管检查谵妄的方法很敏感，但仍常被疏忽，其并发症是可能防止的。

定义

有关谵妄的定义和诊断条件还在演化中。美国精神病学会主编的《神经障碍诊断和统计手册》（第 4 版）已被广泛采用（表 26-1），但手册中提出的条件，是专家协议的结果，其诊断敏感性及特异性尚未确定。《精神错乱检测法》提供的则是一种简便易行的诊断模式，敏感性 94% ~100%，特异性亦达 90% ~95%。

病因

与老人常见综合征相似（第 23 章），谵妄一般也是多因素造成的。追索可能诱发谵妄的各种内在可能病因，需要高度的临床敏锐性，要进行全面深入的检查，因为很多因素都是可矫治的，而不加治疗，则可能引起重大病变甚至死亡。困难还在于：老人的内在病变表现尚不典型，无特异性，甚至寂静无闻。实际上，谵妄本身往往就是老人内在某一危及生命的重症如肺炎、尿路脓毒症、心肌梗死等的唯一表征。

发生谵妄的往往是具有某种（或某些）有关诱因的脆弱老人，面对有害或激发因素而发生的复杂相互影响导致的。因此对谵妄高度易感（如已有认知障碍或病情危重）的老人，经受一项相对良性的因素作用，如只是服用一剂安眠药，就可能陷于谵妄境地。反之，对非易感病人就可能相对具有抗拒性，只在遭遇多种有害因素作用时，才会发生谵妄。此外，过去的研究还证明：这些危险因素的作用可以累加。对医生来说，认识多元病因的重要性在于：如果只是孤立地清除或矫治其中 1 项因素往往不能缓解谵妄。因此应该着眼于造成脆弱性和诸多激发因素的整体。

过去检查中常能发现的诱因或易感性（脆弱性），包括原有认知障碍或痴呆，严重内在病变，疾病共患（comorbidity）率高，功能障碍，高龄，慢性肾功能不全，脱水，营养不良，视力或听力障碍等。痴呆是发生谵妄的重要和经常性危险因素，痴呆者的谵妄发生概率要高出 2 ~5 倍。另一方面，谵妄者中，也有 30% ~50% 伴有痴呆。谵妄病人常有内在慢性脑病的征象，特别

表 26-1

谵妄的诊断条件

DSM-Ⅳ诊断条件

A. 意识紊乱(即对环境认识的清晰度减低)以及注意力集中、保持和转移能力的减低

B. 认知能力改变(如记忆缺失、定向障碍、语言混乱)或出现知觉异常而不能以原有、确切或发展中痴呆症充分解释

C. 改变是在短期内发生的(一般为数小时至数日),一天中情况常有波动

D. 病史、体检或实验室检查所见表明:改变是一全身性内科病变的直接生理影响所致

CAM 诊断途径*

特征 1 急性起病,病程波动

此特征常由家属或护士了解到,并可以由以下问题的正面答复所证明:是否有迹象表明病人意识状态与其基础情况相比已发生了急性改变? 这些异常的行为表现一天里有波动吗? 即是否有来有去,表现轻重起伏

特征 2 漫不经心

此特征可由以下问题的正面回应而证明:患者很难集中注意力吗? 即注意力很易分散,或很难使病人保持对所说事项的注意

特征 3 思维混乱

此特征可由以下问题的正面回答而证明:病人的思维混乱或不连贯吗? 如谈话漫无边际,或前言不搭后语,不相关联,意念不清或不合理,或毫无缘由地由一个话题转移到另一话题

特征 4 意识水平改变

此特征可以对以下问题除"机敏"外的任何答案所证明:总的说来,你是怎样评估病人意识水平的? 机敏(正常),警觉(机敏过度),嗜睡(昏昏欲睡,但甚易唤醒),木僵(难以唤醒),昏迷(不能唤醒)

DSM-Ⅳ指美国精神病学会《精神障碍诊断和统计手册》第4版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. fourth edition. Washington:DC. American Psychiatric Association,1994.)。

CAM = 精神错乱检测法(Confusion Assessment Method)。

* CAM 诊断谵妄须具备特征 1,2 以及 3,4 中的一项。

由 Inouye SK,van Dyk CH,Alessi CA,et al. Clarifyingconfusion:The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. Am Intern Med,1990,113:941 -948.

是伴有认知障碍的病变,如 Parkinson 病,脑血管病,占位性损害(space-occupying lesions)。

药物是谵妄最常见的可治病因,约 40% 病例皆缘于此(第 26 章)。任何重大脏器系统功能不全或衰竭,都可诱发谵妄,特别是肝肾衰竭。血氧过低(hypoxemia)和二氧化碳过多(hypercarbia)都可伴发谵妄。临床医生必须重视隐匿的呼吸衰竭,老人对此常无一般应有的呼吸困难和呼吸加速的征象,而单独测定氧饱和度,又可能疏漏。急性心肌梗死和充血性心力衰竭老人可以表现为谵妄而无通常的胸痛及呼吸困难等表征。隐匿感染是谵妄特别突出的病因。老年病人往往不能显示发热或白细胞增多等感染反应,医生必须注意检查肺炎、尿路感染、心内膜炎、腹部脓肿和关节感染等病症。很多代谢紊乱也能引起谵妄,如高钠及低钠血症、血钙增高、酸碱平衡紊乱、血糖过低或过高、甲状腺及肾上腺病变等。限制活动和固定器材(如膀胱插管、限制活动)都已证明是可能诱发谵妄的重要原因。脱水和容量缺失以及住院期间的营养下降(如体重下降,血清白蛋白下降)可以诱发谵妄,也已充分证明。停药和戒酒也是老人发生谵妄的重要因素,但却常被忽视。环境因素如失眠、陌生环境、生活规律被打乱、多次改换病房、感觉超负荷或感觉缺失等,都可使住院期间的谵妄加重。社会心理因素如抑郁、精神应激、疼痛、缺乏社会支持等,也都能诱发谵妄。

发生率和患病率

老人住院时的谵妄患病率约 10%* ~40%,住院期间可能发生谵妄的,多达 25% ~56%。对老人、外科和重症监护病房多次监测所得结果,比这还高。

流行病学

与谵妄相关的住院死亡率达 25% ~33%,已与急性心肌梗死和脓毒症的死亡率相当。住院老年病人中,谵妄问题尤为突出,因为现在 65 岁以上病人在所有住院诊疗天数中,已占 40% 以上。据近来美国生命卫生统计和对谵妄的保守统计(20%),住院期间合并谵妄的老人将会在 230 万人以上,为此占用的住院时间是 1 750 万天,每年为此支出的住院费用在 40 亿美元以上。出院后还须支付相当费用,因为这些老人更需要康复服务、疗养和家庭护理。由此可见谵妄涉及的广泛经济和卫生政策方面的含义。

发生机制

谵妄的发生基础仍未洞悉。多数研究者都认为谵妄可能是一种功能而非结构性损害。脑电图检查证明谵妄病人脑功能全面紊乱,表现为皮质背景 α 波普遍变慢。现在提出的主要设想是持这样的观点,即谵妄是很多不同病理机制的最终共同通路,最后导致大脑氧化代谢的普遍减低,而使胆碱能性传递发生障碍。过去研究提出的相关介质有 β 内啡肽

(β-endorphin)、生长抑素(somatostatin)、淋巴因子(lymphokines)、色氨酸、苯丙氨酸代谢物和皮质醇。虽然很久以来就认为谵妄是一个短暂的综合征,但是它有几种基本机制未必能够完全恢复,特别是由缺氧引起的损害。此外,有害因素的强弱和持续时间,连同病人易感性高低一起,可能也对谵妄的最终恢复程度起到重要影响。

临床表现

谵妄的主要特征是急性起病和漠不关心。确定起病的急性程度,须对病人的基础认知功能有确切的了解。病人表情漠然,即很难使其注意力集中、保持或转移。他们的注意力似很易分散,很难与之保持对话,也难以要求他们按医嘱行事。客观上病人可能很难从事一些简单的重复动作、列举数阶和回溯月份①。其他重要特征是思维过程紊乱,通常它是内在认知或知觉障碍的反映,还提示意识水平异常,主要如嗜睡和对外界感受能力的减低。还有些症候虽然不是谵妄的主要表现,但也是谵妄时常见的,如定向障碍、认知缺陷、精神运动性激越或阻抑等,知觉紊乱如幻觉和错觉、类偏狂症妄想和睡眠-觉醒周期颠倒等。

表 26-2

老年病人的谵妄检查

1. 认知测试,确定基础认知功能,明确谵妄诊断
2. 完整病史和体检,包括细致的神经系统检查,以期发现局灶性神经缺失征和隐匿感染
3. 检查服药单:停用一切精神活性药物或予减量。矫治一切药物不良反应
4. 实验室检查(因人制宜):全血计数,电解质,血尿素氮,肌酐,葡萄糖,钙,磷酸盐,肝酶,氧饱和度
5. 寻找隐性感染:查体,检尿,胸片,选择性培养(必要时)
6. 如经以上追索,仍未发现明显病因,经过选择的病人,还可再作进一步追查:
   - 实验室检查:
     - 镁,甲状腺功能,维生素 B_{12} 水平,药物水平,毒理学筛检,氨水平
   - 动脉血气分析:
     - 呼吸困难、呼吸急促、任何急性肺内病变以及有重要呼吸系统疾病史的病人,应作此检查
   - 心电图
     - 有胸或腹部不适、呼吸急促及有心脏病史者,应作此检查
   - 脑脊液检查
     - 疑有脑膜炎或脑炎者应作
   - 脑影像检查
     - 有新发局灶性神经病征或有头部外伤史或病征者应作此检查
   - 脑电图
     - 有利于隐匿的癫痫性病变的诊断以及谵妄与非器质性精神障碍的鉴别

诊断和评估

评估谵妄的基石是完整的病史和体检资料。首先应通过认知测试确定谵妄诊断,还要明确现在的情况对病人基础认知功能来说,是否为一急性改变(表 26-2)。由于认知障碍在交谈时未必明显,因此应作简便认知筛检,如以前述"简易精神状态检查法"进行测试。对注意力也应以简便方法进一步检测,如按一定数阶说出数字(不能向前重复 5 个数字表明神情冷漠),或回溯月份。病史应向可靠的知情者了解,目的是确定病人的基础认知能力;如有任何意识状态的改变,应确定其发生的时间过程;同时也为可能存在的诱发因素如近期用药改变、间发感染、内科疾病等,寻找线索。体检应包括完整的神经系统检查,有无局灶性神经缺失,还应仔细追索隐匿感染及急腹症表征。

谵妄鉴别诊断上的一个突出困难,是把长期精神错乱(痴呆)与单独谵妄或在痴呆基础上发生的谵妄区分开来(图 26-1)。二者的鉴别要点是谵妄的症状发生急(痴呆的发生要隐匿得多),还伴有注意力障碍和意识水平的改变。鉴别诊断还须包括抑郁和非器质性精神障碍。谵妄病人虽然也能发生偏执狂(妄想狂)、幻觉和情感改变,但其关键性特征则是急性起病,神情冷漠,意识水平改变,全面认知障碍等,都应有助于谵妄的识别。有时鉴别诊断可极困难,特别是病人不合作和未能取得可靠病史时。由于谵妄有可能危及病人生命,因此应先按谵妄进行处理,同时努力追索内在诱因(如间发病影响、代谢紊乱、药物中毒),直至获得进一步资料。

检查服药单(包括非处方药)亦至关重要,精神活性药物应停用或尽可能减量。对老人来说,这些药物尽管所用剂量和测得的药物水平都在"治疗范围"内,仍可发生精神活性效应。还要想到这一可能,即戒酒或停用其他药物,亦可诱发谵妄。

实验室检查可视病人具体情况酌为选用(表 26-2)。如原有心脏或呼吸系统疾病及有关症状者,可能

①英语月份各有其名,通常不是用简单数序表示,故可用于测试。——译者

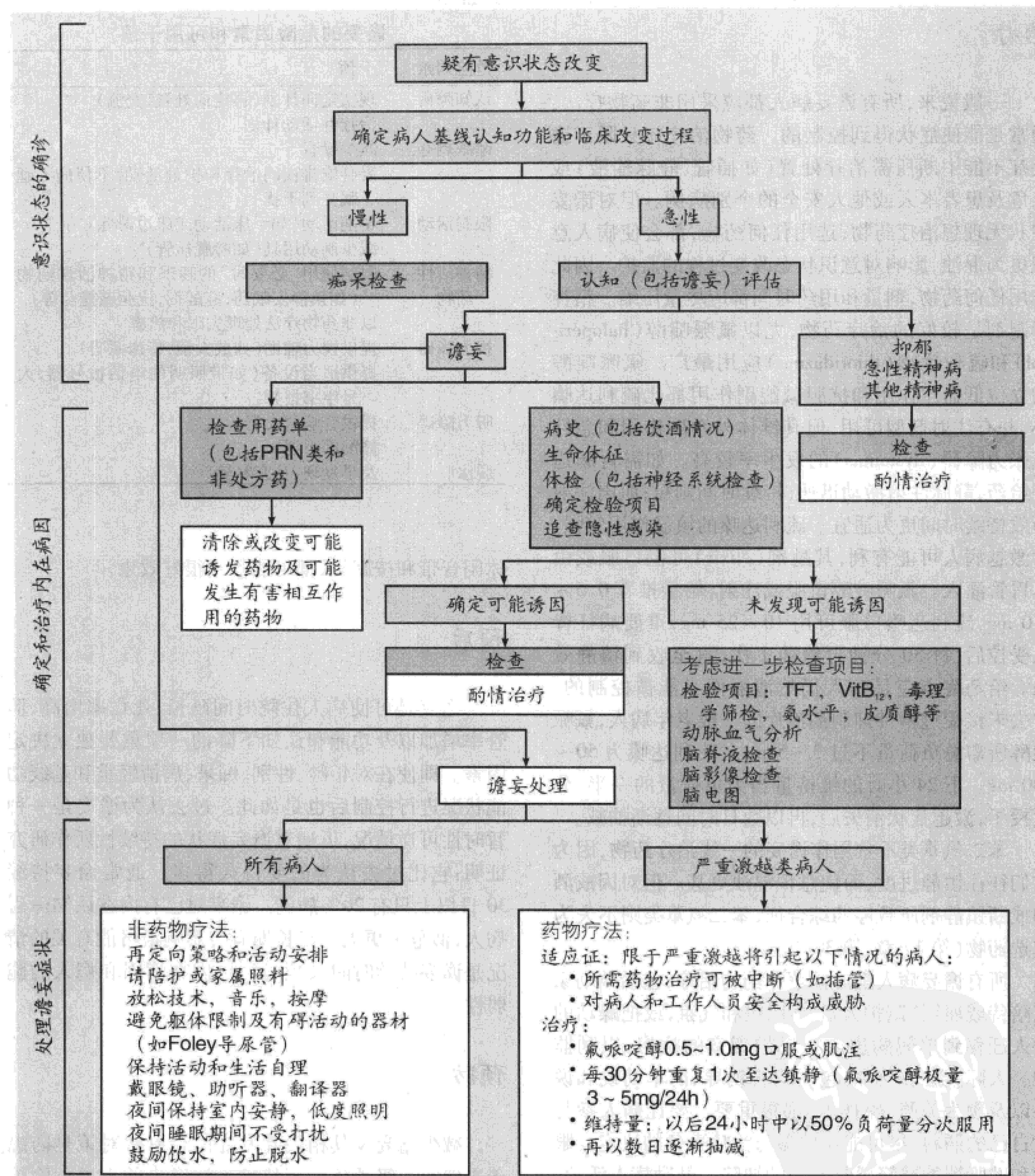


图 26-1 老年病人疑有意识状况改变的检查评估途径。TFT = 甲状腺功能检查。

需作心电图和动脉血气分析。是否需作脑脊液检查，尚有争议，除非指征已甚明显，如发热谵妄病人。脑影像检查只应用于有新的局灶性神经病征、有头部外伤史或病征以及未发现其他谵妄明确病因的患者。脑电图鉴别谵妄与非谵妄性病例，假阴性率 17%，假阳性率 22%，故意义不大，主要用于检查隐性癫痫类病变以及谵妄与非器质性精神障碍的鉴别。

治疗

一般说来，所有谵妄病人都应采用非药物疗法，通常是能使症状得到控制的。药物治疗应只限于谵妄症不能中断所需治疗处置（如插管、静脉输液）或已危及患者本人或他人安全的个别病例。但对谵妄症状无理想治疗药物，选用任何药物，都会使病人意识更为混浊，影响对意识状态改变过程的监护。因此选用任何药物，剂量和用药时间都应尽量压缩。精神抑制剂是较好的治疗药物，尤以氟哌啶醇（haloperidol）和硫利达嗪（thioridazine）应用最广。氟哌啶醇的立位低血压作用和抗胆碱能副作用都比硫利达嗪小，并有注射剂型可用，但其锥体外系副作用和急性肌张力障碍（dystonias）的发生率较高。如需胃肠道外给药，静脉注射激动迅速，持续时间则短；肌肉注射药效持续时间更为适宜。硫利达嗪的镇静作用较强，对激越病人可能有利，其酏剂（elixir）可供口服或由鼻胃管灌人。氟哌啶醇口服或注射，始量推荐 0.5～1.0 mg，硫利达嗪口服可用 10～25 mg，重要病征皆已受控后，每 30 分钟再给药 1 次，直至收到镇静效果。给药终点应是病人仍然清醒而又能被控制的。过去未接受过精神抑制剂治疗的一般老年病人，氟哌啶醇所需总负荷量不过 3～5 mg。硫利达嗪为 50～100 mg。下 24 小时的维持量当为负荷量的一半，分次授予，激越症状消失后，再以数日时间逐渐抽减。

苯二氮䓬类不宜用作谵妄的一线治疗药物，因为它们往往镇静过度，而使意识混浊更甚。但对因戒酒和戒断镇静剂所致停药综合征，苯二氮䓬类则不失为首选药物（第 17 章，第 30 章）。

所有谵妄病人都应推荐非药物治疗，包括鼓励家属陪侍或雇用“陪护人员”①以缓和气氛，或把躁动的病人迁移到单间病房或靠近护理室的病房，以利监护。人际接触和交往，包括语言诱导、简单劝说和说明以及预为关照、探视等，都很重要。要让病人参与对自己的照料，尽可能让他参与治疗事务的决定。眼镜和助听器能减轻感觉方面的缺陷。鼓励病人活动、生活自理，限制躯体的作法则应尽量避免，因为此举实际收效可疑，常使病人更为激动，甚至可能造成损伤。要特别注意减少医院环境中可能对病人产生的不良影响。要配备钟和日历，以利病人的定向。病房和医护人员应尽量少变动。环境安静和低度照明，对谵妄病人最为合适。最重要的也许是让病人在夜间得到不间断的睡眠。非药物作用的精神放松，如音乐、休闲音带和按摩等，都可能收到很好效果。

表 26-3

谵妄的危险因素和可用干预

危险因素	干预
认知障碍	现实定向计划（再定向处置，交流）
	治疗性活动计划
睡眠剥夺	减少噪音
	妥善安排夜间治疗和护理活动，不使病人睡眠受到干扰
限制活动	早期活动（如下床活动或床边锻炼）
	减少制动用具（如膀胱插管）
精神活性药物	限制使用“必要时”的睡眠和精神活性药物（如镇静安眠药，麻醉剂，抗胆碱能药等）
	以非药物疗法处理失眠和焦虑
视力障碍	提供视力辅助（如放大镜，特殊照明）
	提供适当设备（如带照明的电话拨号器，大号字书报）
听力障碍	提供音响放大器
	修配助听器
脱水	及早发现，补充容量

预后

谵妄是可使病人住院时间延长、死亡率增高、监管率增加以及功能和认知下降的一项重要独立决定因素。即使在对年龄、性别、痴呆、病情轻重和基线功能状况进行控制后也是如此。过去认为谵妄是一种暂时性可逆情况，近期对谵妄症状的持续性所作研究证明：它比过去认为的要持久得多。通常谵妄持续 30 日以上只有 20% 病例。谵妄对已有内在认知障碍病人，似危害更大。与长期有害影响最可能有关的情况是谵妄持续时间长短、轻重、内在病因和病人的脆弱性。

预防

减少谵妄及其相关并发症的最有效对策是防患于未然的一级预防。要特别关注谵妄的重要危险因素，找出处于发生谵妄的中、高风险状态的病人（表 26-3）。随机试验已证明：老年病学咨询针对谵妄危险因素的综合干预，可使谵妄的发生率减少

①“sitter”，原指临时受雇照看孩子的人，此时当指临时雇用的非专业陪侍人员。

——译者

40%。[1-3]从广义来说,预防谵妄需要通过系统性改变,使医生和护士提高对谵妄的认识水平和临床警觉性,改变能引起谵妄的医疗措施(如限制活动,应用安眠药,膀胱插管),建立能提高老人护理质量的体系(如老年病学专业评估,案例处理,临床途径,质量监督等)。

今后展望

预料今后利用神经影像技术、神经精神性检查和实验室检查标志物等的进一步研究,可望阐明谵妄在构成不可逆性认知障碍中的作用,提高对谵妄的处理水平。

A 级论证文献

❶Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med, 1999, 340:669 - 676.
多种干预措施预防住院老年病人的谵妄。
❷Marcantonio FR, Flacker JM, Wright RJ et al. Resnik NM: Reducing delirium after hip fracture: A randomized trial. J Am Geriatr Soc, 2001, 49:516 - 522.
减少髋骨骨折后谵妄的随机试验。
❸Britton A, Russell R. Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with chronic cognitive impairment. Cochrane Review. The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2003.
多学科组谵妄干预用于慢性认知障碍病人。

推荐阅读

Carnes M, Howell T, Rosenberg M, et al. Physicians vary in approaches to the clinical management of delirium. J Am Geriatr Soc, 2003, 51:234 - 239.
作者等的研究证明医生们对谵妄的药物治疗方法差异很大,但都缺乏有力的临床依据。
Marcantonio ER, Simon SE, Bergmann MA, et al. Delirium symptoms in post-acute care: prevalent, persistent, and associated with poor functional recovery. J Am Geriatr Soc, 2003; 51:4 - 9.
作者等的研究证明:谵妄是急性医疗后的常见并发症,与功能恢复不良有关。
Roche V. Etology and management of delirium. Am J Med Sci, 2003, 325:20 - 30.
有关谵妄病因和处理的最新综述。

(王贤才,郭聚甫译;曾汉英,谭训铎 校)

卷 V

临床药物学

第 27 章　药物治疗原则(191)
第 28 章　药物变态反应(209)
第 29 章　疼痛(215)
第 30 章　药物滥用和依赖性(225)
第 31 章　糖皮质激素与炎症性疾病(235)
第 32 章　前列腺素、阿司匹林及有关化合物(240)
第 33 章　抗血栓形成疗法(250)
第 34 章　补充和另类医术(265)

第27章

药物治疗原则

Robert B. Diasio

通常认为在不同情况下药物可以产生不同效应：从无作用到预期作用，而在另外一些情况下则可发生非预期性毒性作用。医生治疗时，必须学会如何针对不同情况，因人制宜地确定药物剂量，以保证治疗的有效和安全。为此必须了解药动学(pharmacokinetics)和药效学(pharmacodynamics)情况，前者是检测药物在体内的动向，后者是研究药物浓度与药物效能的关系(图27-1)。本章将复习药动学和药效学的基本概念，再讨论如何利用这些资料，优化治疗应用。最后讨论药物相互作用和不良反应，并就如何在临床实践中发现和最大限度减少这些情况提出建议。

药动学原理

药物的应用

使药物进入体循环的最直接了当的方法就是一次性静脉注射。经此途径，足量药物几乎立即投入体循环。同样剂量的药物，也可以静脉输注(intravenous infusion)方式，以较长时间投放循环，如此血浆高峰浓度虽较低，但在循环中存留的时间较长。还有很多给药方式亦可选用，如舌下(含化)、口服、经皮、直肠、吸入、皮下和肌肉注射等，这些给药方法不但会使药物进入循环的时间较久，还有很大一部分药物可能根本进入不了循环。

吸收

吸收(absorption)是指药物从用药部位进入体循环。多数药物都是通过被动扩散(passive diffusion)跨越膜屏障而进入体循环的。由于在这种情况下，被动扩散是由溶质在膜表面的浓度决定的，因此药物吸收速率要受吸收面游离药物浓度的影响。任何影响游离药物量的因素，都会影响药物由其投放部位的吸收；人们也能利用这一特性，制造缓释型药物，延长药物吸收进入循环的时间。有些长效(缓释)口服制剂，是由药物在胃肠道的溶解速率来决定药物的吸收快慢(如定时释放型抗组胺药)。同样，经皮(透皮)给药(transdermal medication)(如硝酸甘油)和肌肉注射长效制剂(intramuscular depot preparations)(如苄星青霉素G〈benzathine penicillin G〉)也能使药效延长。

首过效应

有些药物口服后在门脉循环中吸收较好，但须先经肝脏代谢，才能进入体循环。正是这种首过(第一次通过)(first-pass)即“前系统”(presystemic)效应，使得有些药物的口服不如其他给药方式可靠。硝酸甘油就是典型例证，此药口服吸收良好，但在肝内首次通过时即被充分代谢，如由舌下或经皮给药，则能在体循环达到适当水平。

生物利用率

药物吸收到体循环的程度可能是不完全的。药物的生物利用率(bioavailability)就是指从给药部位最后到达体循环的药物占总量的多少(F)，计算方法是以达到循环的药量除以用药处投放的药量，也就是直接静脉注射时本应进入体循环的药量(实际上就是给药总量)。因此生物利用率(F)范围可由0(无药进入体循环)至1(所有投放药量几皆吸收无遗)。药物的生物利用率，可因配制方法的不同而异，近来非专利制品(generic preparations)应用的增多，这种差异也是令人关注的。

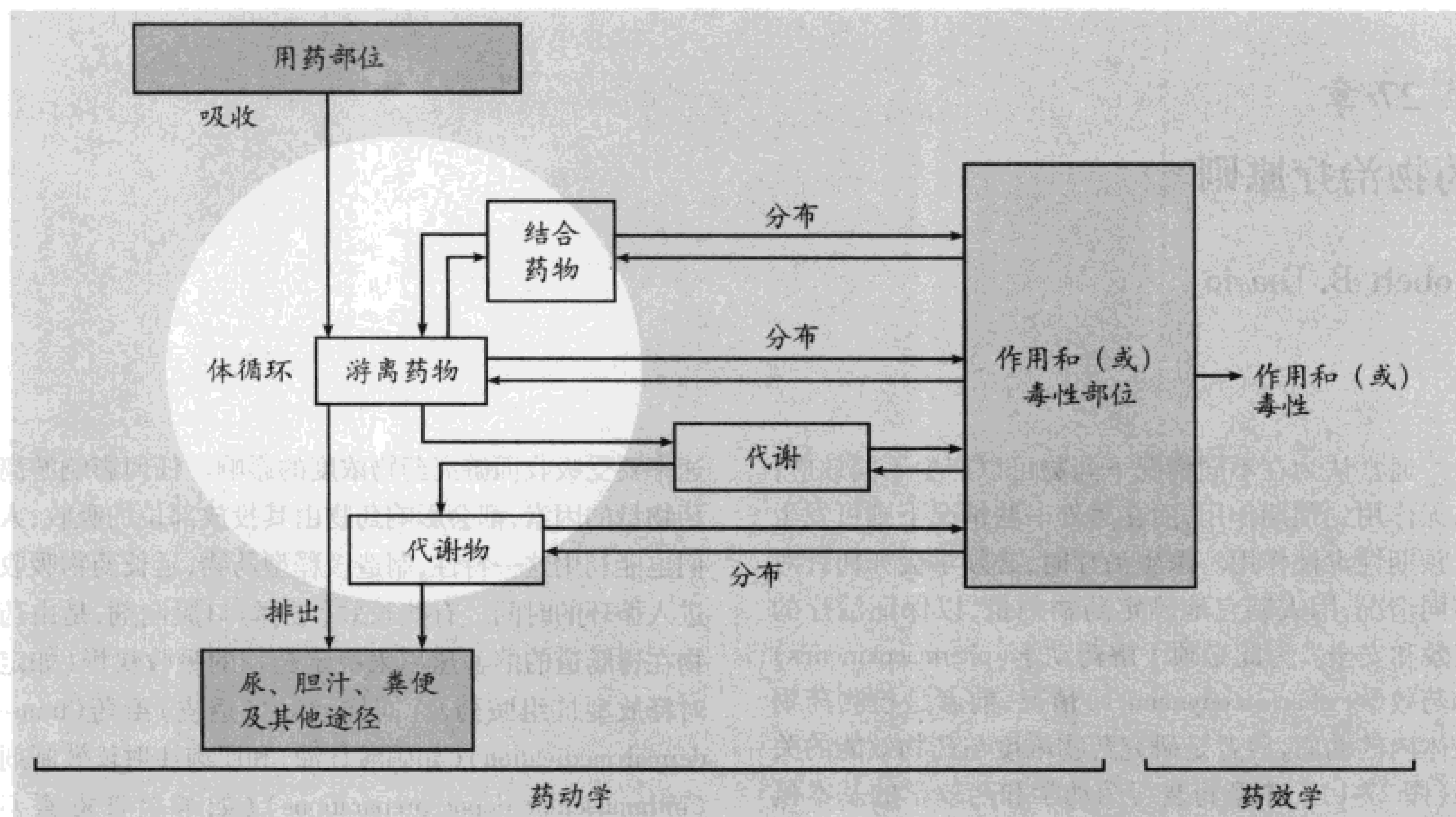


图 27-1 药物在体内的动向，从用药部位到药效的产生。注意药动学和药效学间的关系。

分布

无论是直接静脉注射还是通过吸收使投放的药物进入循环后，就会转运到全身各处，先是到血流灌注良好的组织，以后到灌注较差的部位。以药物的血浆浓度的对数，与时间的线性尺度对应作图，最能说明药物的分布期(distribution phase)(图 27-2)。初期(刚从用药后浓度迅速下降)即分布期，此期药物在循环中迅速消失，进入组织。此后为消除期(elimination phase)(见后文)，此期血浆中药物与组织中药物已达成平衡。据信药物疗效是与此期的血浆浓度相关。

分布容积

分布容积(volume of distribution; VD)是指药物在体内的含量与它在血浆中浓度的关系，由最终进入体循环药量除以 0 时血浆浓度(C_{p0})计得：

$$VD = \{\{剂量/C_{p0}\}\} \quad (1)$$

C_{p0}是将消除期曲线外延至 0 时推得(图 27-2)。分布容积最好考虑为“表观 VD(apparent VD)”，因为它是表示包含整个药量所需的表观容积，设想该药在全身各处的分布浓度与它在血浆中的浓度是相同的。表 27-1 是从几类药物中援引 20 种常用药的药动学数据，可见 VD 差异很大。如地高辛(digoxin)的 VD 甚大(>5 L)，而丙戊酸(valproic acid)的 VD 则相对为小(0.15 L)。如后文所将提及的，在计算负荷量和

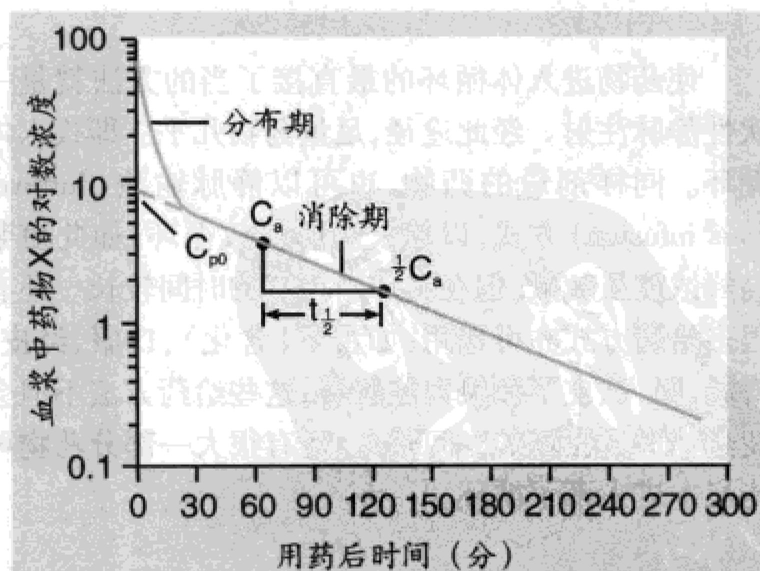


图 27-2 药物学研究时所用“浓度－时间”曲线，纵坐标为药物浓度(对数尺度)，横坐标为时间(线性尺度)。所得曲线有二期，即分布期(药物浓度迅速下降的起始阶段)和消除期(血浆中药物浓度的指数性消失阶段)。消除期外延回到 0 时的虚线用来计算 C_{p0}。消除期中半衰期是由浓度减半的时间计算的(图中为从浓度 C_a 减至$1/2C_a$ 所需时间)。

认识不同改变何以会影响药物半衰期上,VD是一项很有用的药动学术语。

消除

药物排出体外的主要途径有二,即肝清除和肾清除,前者是通过肝脏代谢而由胆道排出,后者是由循环经肾小球滤出或肾小管分泌而由肾排出。绝大多数药物的肝、肾清除率都与它的血浆浓度成正比。这种关系常被描述为"一级"过程("first-order" process)。用于评估药物消除的两个参数是清除率和半衰期。

清除率

消除效率即检测药物如何由循环中清理。药物清除率(drug clearance)即测定单位时间内清除药物的血浆容积。它与临床测定肾功能的方法(肌酐清除率)相似,后者是每分钟清除肌酐的血浆容积。药物总清除率(Cl_{tot})是各过程清除率(El_{tot})除以该药的血浆浓度(C_p):

$$Cl_{tot} = \{ \{ El_{tot} // C_p \} \} \quad (2)$$

药物可以由几个脏器清除,而以肾和肝为其两条主要清除途径。因此药物总清除率 Cl_{tot} 最佳表述方法是各脏器清除率之和。而对多数药物来说,实际上是肝(Hep)、肾(Ren)清除率之和:

$$Cl_{tot} = Cl_{Ren} + Cl_{Hep} \quad (3)$$

表27-1显示常用药中,清除率差异很大,有些药物如乙琥胺(ethosuximide)和苯巴比妥(phenobarbital)清除率较低(<5 mL/min),而有些药物如阿司匹林和美西律(mexiletine)的清除率则较高(>500 mL/min)。有些药物如阿米卡星(amikacin)、庆大霉素(gentamicin)和妥布霉素(tobramycin)几悉数由肾排出,而有些药物如阿司匹林、卡马西平(carbamazepine)和苯妥英钠(phenytoin)由肾排出的不到5%。

药物清除受几种因素的影响,包括:①通过清除脏器的血流量;②药物与蛋白的结合;③排出脏器中清

表 27-1

一些常用药的药动学参数

	VD (L/kg)	蛋白结合 (%)	总 CI (mL/min)	肾 CI 占 Cl_{tot} 的%	半衰期 (小时)	治疗范围 (mg/L)
阿米卡星	0.25	<10	100	94~98	2~3	5~20(TR) 20~30(PK)
阿司匹林	0.14~0.18	80~90	575~725	<2	0.2~0.3	20~250
卡马西平	1.2	75~90	50~125	1~3	12~17	4~12
地高辛	5~7.3	20~30	75	50~70	34~44	0.5~2.0
丙吡胺	0.6~1.4	50~65	1.3~1.4	40~60	4~10	2~4
乙琥胺	0.7	<10	3	20	60	40~100
硫酸庆大霉素	0.22~0.3	<10	60	>95	1.5~4 4~8(PK)	0.5~2.0(TR)
利多卡因	3	60~80	700	<10	1.5~2.0	1~5
碳酸锂	0.7~1	0	20~40	95~99	20~270	4~1.4*
美西律	5.4	75	500~850	15	8~10	0.7~2.0
青霉素 G	0.5~0.7	45~68	—	20	0.4~0.9	不定
苯巴比妥	0.6~0.7	20~45	4	25	2~6 日	<10~40*
苯妥英	0.4~0.8	88~93	—	<5	7~26	10~20
扑米酮	0.6	<20	45~100	15~25	10~12	5~12
普鲁卡因胺	2.2	14~23	470~600	40~70	2.5~4.7	4~8
硫酸奎尼丁	2	80	180~300	10~20	6~8	0.3~6.0
茶碱	0.3~0.7	60	36~50	<10	4~16	5~20
妥布霉素	0.25~0.30	<10	70	>95	2~4 4~8(PK)	0.5~2.0(TR)
丙戊酸	0.15	80~95	7	<10	5~20	50~100
万古霉素	0.4~1.0	52~60	65	85	4~6	5~10(TR) 25~35(PK)

TR=谷值;PK=峰值。

* 治疗范围视用药指征而异,如碳酸锂,0.4~1.3 mg/L 范围适用于情感性精神分裂症,1.0~1.4 mg/L 适用于躁狂症;苯巴比妥浓度<10 mg/mL适用于抗惊厥;40 mg/L 适用于安眠。

除途径的活性（如肾内的肾小球滤过率〈GFR〉和肾小管分泌，肝内的酶活力）。药物在全身各处的分布情况（VD）不影响药物清除，因为清除机制只作用于循环中药物。

半衰期

药物从体内清除所需时间，决定于该药清除率和分布容积。一级消除常数 k_e 表示血浆中药物指数性消失期间（消除期），单位时间药物清除的表观分布容积的份数。

$$k_e = \{\{Cl//VD\}\} \quad (4)$$

具体药物的此常数值，可由药物浓度与时间的对数－线性图（图 27-2）测得，即测定指数（消除）期的直线斜率（slope）。

药物消除所需时间，最好以药物半衰期（half-life）（$t_{1/2}$），即消除期（图 27-2）血浆药物浓度减半所需时间表示。数学上半衰期等于自然对数 2（表示药物浓度下降一半）除以 k_e。取代公式（4）中 k_e，计算自然对数 2，即可以下式表示半衰期：

$$t_{1/2} = \{\{0.693VD//Cl\}\} \quad (5)$$

因此由式（5）可知：在给定清除率时，VD 增加半衰期也随之延长。同样，在给定 VD 时，清除率增加半衰期即减低。临床上很多病理状态（见后文）对 VD 和清除率都有影响。由于疾病对 VD 和清除率的影响不同，因此半衰期可能延长、缩短或无显著变化。所以半衰期本身不是反映药物消除异常的可靠指标。

半衰期可用来预计药物由体内清除要用多长时间。对任何一级消除的药物来说，预计第 1 个半衰期末，药物将减至 50%；到第 2 个半衰期末，将减至 25%；第 3 个半衰期末，减至 12.5%；第 4 个半衰期末为 6.25%；第 5 个半衰期末为 3.125%，如此类推。通常经历 3～5 个半衰期后，有效浓度残留已不到 10%，实际上即可认为已被清除。表 27-1 显示，几种常用药物的半衰期也有很大差异。

药动学原理的应用

负荷量

为迅速达到治疗浓度，常用负荷量（loading dose）。决定药物用量，必须考虑药物在体内可能分布的“容积”。它最好以表观 VD 表示。以要求浓度乘以 VD，即可得出负荷量：

$$负荷量 = 要求浓度 \times VD \quad (6)$$

迅速投入全负荷量，开始即可达到高峰浓度而致中毒。解决这个问题，可将负荷量分次应用，或以不同速率进入循环，如静脉注射药物可以静脉输注方式给予，或以其他不同方式，使进入循环的时间放慢（如口服）。这种情况可以苯妥英为例加以说明（表 27-1），本品可能须以负荷量迅速达到治疗水平（10～20 mg/L）。由于苯妥英的 VD 接近0.6 L/kg，因此由公式（6）计算，体重 70 kg 的成人，负荷量当为 420 mg/L 才能达到 10 mg/L 的最低治疗水平。一次性静脉注射苯妥英 420 mg，有发生心搏停止和死亡的风险。利用本品口服时，生物利用率低（F = 0.8）和吸收慢的特点，以 500 mg 口服为负荷量是安全可行的。

负荷量公式还可用来计算强化量，使原嫌不足的药物水平达到要求的治疗水平。如治疗监护中发现苯妥英水平为 5 mg/L，而要求达到 15 mg/L，则须将达到要求浓度的差距（10 mg/L）乘以 VD（0.6 L/kg），即可得出分布后达此水平所需的剂量（以 mg/kg 计）。如患者体重 70 kg，0.6 mg/kg 乘以 70 kg 得出的负荷量为420 mg，安全可用。生物利用率 <1（如 F = 0.8），口服 500 mg，可使体循环大致达到所需水平，无需冒快速静注时的可能风险。

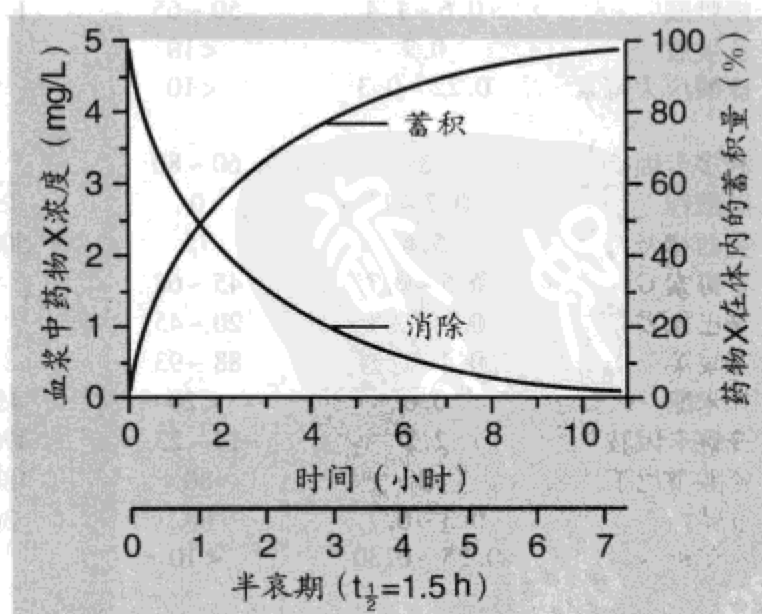


图 27-3 药物消除（停药后）和药物蓄积（输注期间）的“镜像”关系。图中 Y 轴左为浓度，X 轴上为时间。X 轴下部为半衰期时间，Y 轴右为体内药物百分数。3～5 个半衰期后，药物消除殆尽，蓄积实际上亦已处于稳态。

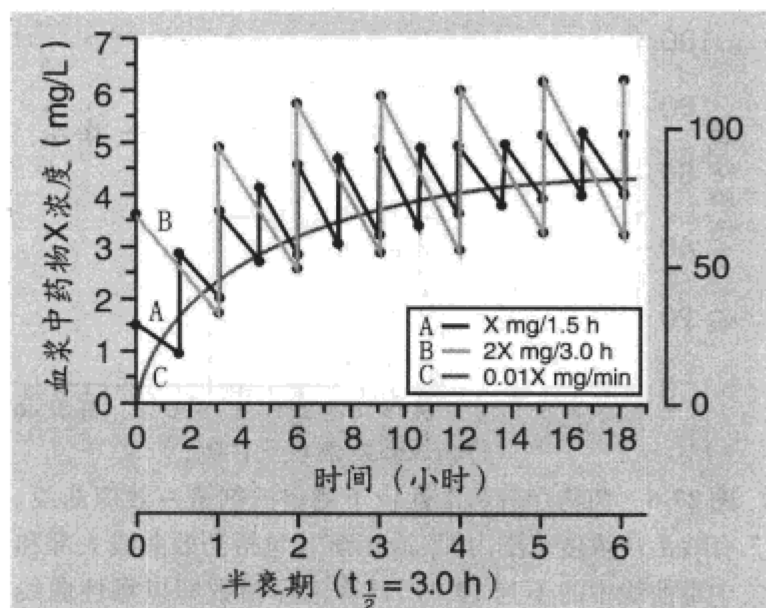


图27-4 药物蓄积经过一定时间达到稳态的情形。时间以小时(h)(X轴上部)和半衰期(X轴下部,经3~5个半衰期达到稳态)表示。C线为以0.01X剂量输注某假设药的情形;B线为每3小时口服2X剂量3小时1次时的动态;A线为口服X量1.5小时1次时的动态。

测定药物蓄积

持续用药,无论是长期输注还是反复用药,都会发生蓄积直至达到"稳态"(steady state)。此时用药量等于消除量,故血浆和组织水平保持稳定。消除半衰期(elimination half-life)不但决定药物消除时间,还决定药物蓄积的时间过程。药物蓄积的这种"镜像"(mirror image)型表现,可由图27-3看出。像药物清除一样,药物蓄积期间,到达稳态所需时间约为3~5个半衰期。半衰期短的药物蓄积迅速,半衰期长的药物,需要较长时间蓄积,到达治疗水平可能也较迟。故半衰期长的药物,可能须以负荷量迅速促成药物蓄积,更快达到治疗效果。

每次药物剂量或输注速率改变时,稳态也会发生改变。调整药物剂量的影响,对半衰期短的药物虽不明显,但半衰期较长的药物则影响出现较迟,具体时间长短,与药物半衰期直接相关。

维持量

无论持续输注还是间断给药法,经过3~5个半衰期达到稳态后,给药速率即与药物排除相等。就静注药物而言,给药速率即输注速率(I),以其他途径(如口服)给药时,给药速率即单位时间中的给予量(D/t)。由公式(3),消除速率(总量)可认为等于$Cl_{tot} \times C_p$,故与静注给药时相同,因为稳态时输注速率与清除速率是相等的,即:

$$I = Cl_{tot} \times C_p \qquad (7)$$

同样,口服给药时,单位时间给药量与稳态时清除速率也是相等的,即结果为

$$D/t = Cl_{tot} \times C_p \qquad (8)$$

这些公式证明稳态时剂量与其血浆浓度直接相关,而与药物分布无关。利用这些公式,就有可能确定为使某药达到和保持某一血浆浓度所需给予的输注速率或间隔时间与剂量。

间歇用药时经过一定时间到达稳态浓度,与持续

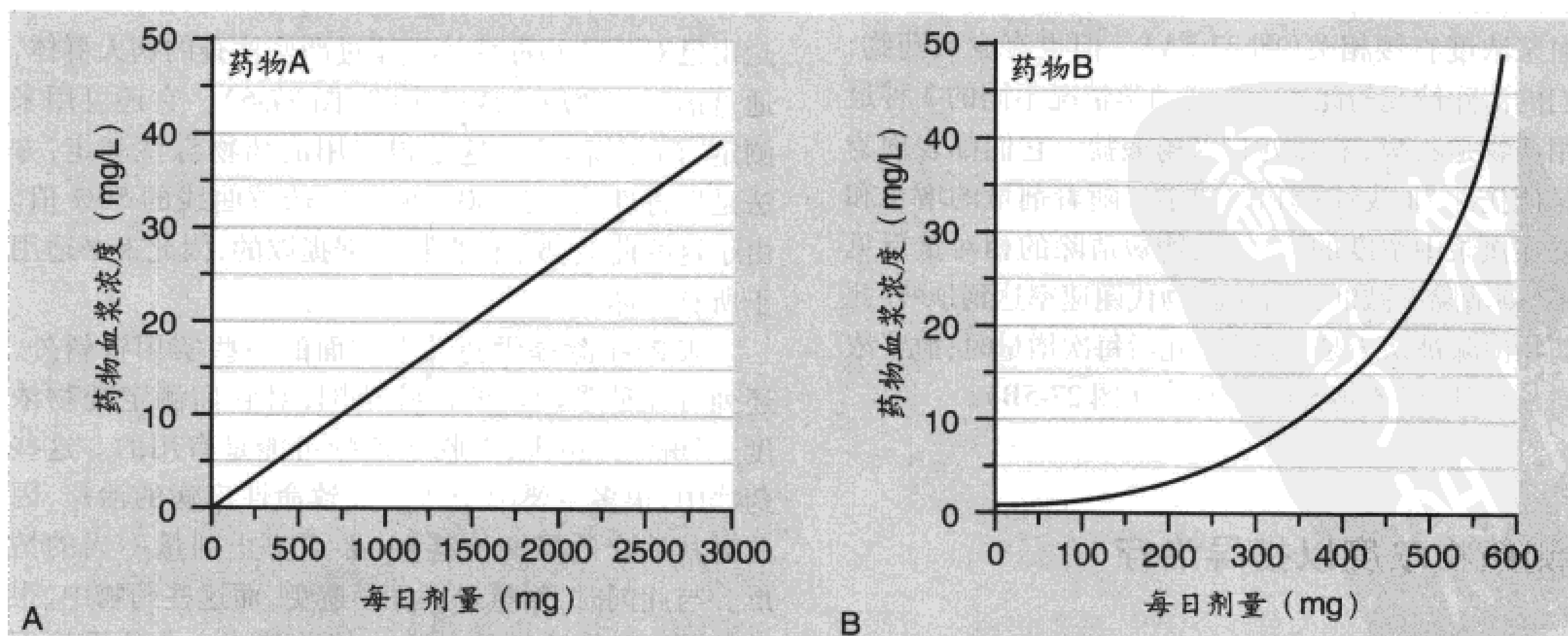


图27-5 增加剂量对药物血清浓度的影响。A为一级即线性动力学关系,B为零级即非线性(或可饱和)动力学关系。

输注时的情况是相似的(图 27-4)。间歇给药如口服时,药物浓度会出现波动,“峰”、“谷”浓度间的起伏幅度,视给药间隔时间、药物半衰期、吸收特征和给药部位等而定。口服给药时,改变给药间隔时间的影响,如图 27-4 所示。间隔减至半衰期以下,波动幅度随之减少,接近静脉输注时的曲线。口服给药可以更快进入血流,一剂即可达到较高的峰值,但同一药物以缓释剂型服用,吸收较慢,高峰浓度较低,但在血浆中持续时间则较长。此外,同一药物以不同途径给予,血浆浓度情况可有很大差异,这不仅是由于吸收情况有别,还与其他因素如首过代谢影响等有关。

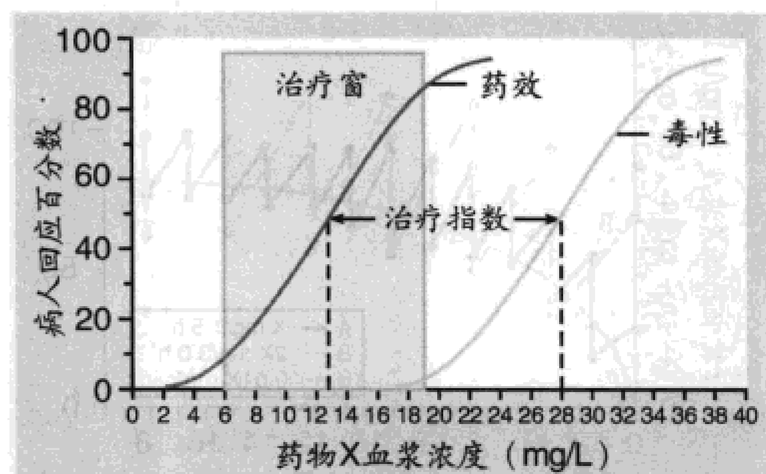


图 27-6 药物疗效和毒性皆予测定的剂量-效应曲线。有效治疗浓度范围内即“治疗窗”,包括药效曲线大部和中毒曲线中的不到 10%。计算治疗指数即以毒性曲线 50% 值除以药效曲线的 50% 值。

药物水平的减低

有时需要减低血浆药物浓度,同时治疗也继续进行,如中毒症候已甚明显,或在监测药物水平中,发现药物浓度甚高而潜含危险时(见后文)。对此最为有效而快捷的方法是暂停用药,时间长短视该病人药物半衰期估计的长短而定。如此根据药物半衰期,经过一段时间的停药,即可按该药的完全清除时间(Cl_{tot})确定须以何输注速率(I)(公式 7)或剂量和间隔时间(D/t)(公式 8)达到新的要求浓度(C_p)。

剂量依赖性药动学

以上药动学原则可用于多数药物的剂量指导,但也不是所有药物在增加剂量时表现都是相同的。多数药物的清除都符合一级即线性动力学,药物消除量与其血浆浓度直接相关(图 27-5A)。但也有少数药物,它们的清除情况与此不同。药动学情况不同的 3 种最常用药物是乙醇、苯妥英和水杨酸盐。它们都表现为剂量依托性、非线性饱和动力学。随着剂量的增长和药物在血浆中浓度的增加,药物被清除的相对量反见下降(即清除率减低),直至药物代谢速率达到顶峰,此时药物清除被认为是“零级”,此后每次增量时,血浆浓度增长更甚(已不再是线性关系)(图 27-5B)。

监测药物浓度以指导治疗

虽然表 27-1 所载那些已发表的药动学资料(一般是总体平均数〈population averages〉),可用于初期药物剂量的拟订,但个别病人可能仍须对剂量作些调整。有些药物如降压药、抗凝药等,在一定浓度范围内,治疗效果很易量化(如根据血压或凝血功能),据此即可对药物剂量进行适当调节。但还有很多药物如抗心律失常药、抗癫痫发作药等,在一定浓度范围内,治疗效果不是能立即检测到的。这些药物的血浆浓度如能反映作用部位的浓度,药物作用又是可逆的,即可以其血浆浓度来为优化治疗提供进一步指导。第三,还有数量更少的药物,产生的效果是不可逆的(如阿司匹林对血小板聚集的抑制)。这些药物的血浆药物浓度并不与药物疗效平行,故药物监测无何意义。

要以药物浓度来引导治疗,须确定一个浓度范围,从最低疗效到毒性尚可耐受情况下的最大疗效。这种浓度范围即“治疗窗”(therapeutic window),一般是由已对治疗和毒性效应作过严密检查的病人群体,通过剂量-效应曲线确定的(图 27-6)。它还可用来测定“治疗指数”。这是很实用的药物毒性测定,方法是以毒性曲线的 50% 值除以药效曲线的 50% 值。由于这些曲线都是由群体数据提取的,因此未必适用于所有个体。

表 27-1 除提供药动学方面的一些实用资料外,还列有几种常用药的治疗范围,对它们测定药物浓度、了解治疗范围,对临床治疗可能是有用的。这些药物中,很多主要用于严重或致命性疾病的治疗,因此对其治疗效果期待甚切,必须防止剂量不当的情形。与此同时,剂量过大亦须避免,而这些药物中,很多都因中毒风险而使其治疗指数甚小。非危重病例(治疗不当也不致发生问题)和治疗指数甚大的药物

表 27-2

肾衰竭时药物剂量的调整

药物	排出	半衰期(h) 正常	半衰期(h) 末期肾病	方法*	肾衰竭时调整 GFR(mL/min) >50	10-50	<10	透析清除[†]
阿米卡星	肾	2~3	30	DD	60%~90%	30%~70%	20%~30%	是
				II	12 h	12~18 h	24 h	
阿司匹林	肝(肾)	2~19	不变	II	4 h	4~6 h	勿用	是
卡马西平	肝(肾)	35	?	DD	不变	不变	75%	否
地高辛	肾(非肾15%~40%)	36~44	80~120	DD	不变	25%~75%	10%~25%	否
				II	24 h	36 h	48 h	
丙吡胺	肾+肝	5~8	10~18	II	不变	12~24 h	24~40 h	否
乙琥胺	肝,肾	55	60	DD	不变	不变	75%	是
硫酸庆大霉素	肾	2	24~48	DD	60%~90%	30%~70%	20%~30%	是
				II	8~12 h	12 h	24 h	
利多卡因	肝(肾<20%)	1.2~2.2	1.3~3.0	DD	不变	不变	不变	否
碳酸锂	肾	14~28	延长	DD	不变	50%~75%	25%~50%	是
美西律	肝(肾)	8~13	16	DD	不变	不变	50%~75%	是
青霉素G	肾(肝)	0.5	6~20	DD	不变	75%	25%~50%	是
				II	6~8 h	8~12 h	12~16 h	
苯巴比妥	肝(肾30%)	60~150	117~160	II	不变	不变	12~16 h	是
苯妥英	肝(肾)	24	8	DD	不变	不变	不变	否
扑米酮	肝(肾<20%)	8	12	II	8 h	8~12 h	12~24 h	是
普鲁卡因胺	肾(肝7%~24%)	2.5~4.9	5.3~5.9	II	4 h	6~12 h	8~24 h	是
硫酸奎尼丁	肝(肾10%~50%)	5.0~7.2	4~14	II	不变	不变	不变	是
茶碱	肝	3~12	?	DD	不变	不变	不变	是
妥布霉素	肾	2.5	56	DD	60%~90%	30%~70%	20%~30%	是
				II	8~12 h	12 h	24 h	
丙戊酸	肝	双相1及12	10	DD	不变	不变	不变	否
万古霉素	肾	6~8	200~250	II	24~72 h	72~240 h	240 h	否

GFR=肾小球滤过率。

* 方法:DD(单独)=减量(间隔时间不变)。
II(单独)=延长间隔时间(维持量)。
DD+II=减量并延长间隔时间。

† 透析指血液透析。

(治疗过度也不致发生中毒),无需测定药物水平。

分析药物浓度的有关问题

采血时间可能比其他任何因素更能对药物水平造成误解。如图27-2所示,如血样采取过早,药物尚在分布期,测得的药物水平可能甚高,并未反映药物在作用部位的真实浓度。因此注意要在分布期后取样送检。

很多间断性应用的药物,即将投放下剂之前的低谷水平,是确定剂量调整的最实用指标(表27-1)。但对持续输注和相隔时间短的间歇用药(图27-4),最佳抽血时机是稳态时。

蛋白结合是能对药物水平造成误解的另一重要因素。在作出治疗决定时,游离药物(未与蛋白结合从而能与组织达成平衡,并与其作用部位相互作用的药物)才是最关键的药物浓度。但很多药物与血浆蛋白紧密结合。表27-1显示:很多常用药如阿司匹林、卡马西平、苯妥英、丙戊酸等,蛋白结合度都在75%以上。由于常用药物检测方法中,很多都是测定药物总浓度(即蛋白结合药物和游离药物皆在内),因此从中评估"真正"游离药物浓度可能不够准确,特别是药物与蛋白的结合分数改变时。其次,药物的结合能力可因疾病或其他药物而减低,致使未结合部分增加,也会影响到对测得药物的分析和评估。肝肾疾病时,某些药物(如苯妥英)的结合可能发生改变,原因为蛋白减少(如肾病综合征及肝病时白蛋白的减少),或为体内生成的物质(如肾病时的尿毒症和肝病时的高胆红素血症)竞相结合蛋白所致。同样,其他药物也能竞争对蛋白的结合。仅次于上述蛋白

结合方面改变的另一重要问题，是大多数临床实验室中常用的检测方法，主要测定的不是游离药物。最后还须提及，药物与蛋白结合方面的改变，还能影响到该药的药动学表现，主要是对 VD 的影响，可因蛋白结合的减少而增加。

药物测定的意义，还可受到生理改变的限制，使得特定药物浓度时的药物效应发生改变。这种药效学改变的实例如电解质（如钾、钙或镁）浓度改变对地高辛疗效的影响。耐药性（tolerance）是持续用药对一定药物浓度的回应减低，这是可能影响对药物浓度解释的另一药效学改变。耐药性是麻醉剂持续应用（如末期癌症病人）时的常见现象，开始能使疼痛得到充分控制的某一药物浓度，由于长期用药，以后同样药物浓度已不能收到镇痛效果。

按疾病调整药物剂量

肾脏疾病

肾脏疾病时药物剂量是否要作调整的主要问题是：①该药是否主要由肾排出？②该药水平增高时，是否可能发生中毒？如果二者都是肯定的，则在肾清除功能减低的情况下，是可能发生药物蓄积和中毒的。因此，肾衰竭时这类药物有必要对剂量进行调整，特别是半衰期长和治疗指数小的药物（如地高辛等）。

在肾清除功能减低时，逐步达到所需浓度，可作如下调整：①用药间隔时间不变，减低剂量（DD）；②剂量不变而延长2剂间的间隔时间（II）；或③二者兼用（DD + II）。表27-2是肾功能异常时一些常用药如何应用以上3种不同方法调整剂量（表27-1是这些药物在肾功能正常时的药动学特征）。经此调整达到的平均浓度，虽也可能与肾功能正常时相似，但在峰值和谷值幅度上仍有明显改变。在选择药物调整方案上，医生不但要考虑治疗指数，还须关注：①是否要迅速达到有效浓度水平，并控制在很小范围内（即要保持平均药物浓度，防止出现可使药物治疗无效的低谷水平）；②中毒是否与药物浓度增高有关（即在药物高峰浓度时中毒）。

现知肾脏对药物的清除与它对肌酐的清除相关（无论该药是通过肾小球滤过还是肾小管分泌来排出），因此肾病时要对药物剂量作任何调整，都可根据肌酐清除率计算，因为肾脏对药物的清除与它对肌酐的清除功能是平行的。肌酐清除率可用于肾小球滤过率（GFR）的评估，而由血清肌酐，则可按以下公式直接计算肌酐清除率（Cl_{Cr}）：

$$Cl_{Cr} = \{\{(140 - 年龄) \times 体重(kg) // 72 \times 血清肌酐(mg/dL)\}\} \quad (9)$$

计算值用于女性应乘以0.85。（**注意**：以上计算只适用于血清肌酐 <5 mg/dL，肾功能无迅速改变时。）

利用清除率调整剂量

肾功能不全时的药物剂量（$D_{D\text{-}RI}$）与肾功能正常时所用剂量（D_D）的比例关系，和肾功能不全时药物清除率（$Cl_{D\text{-}RI}$）与肾功能正常时药物清除率（Cl_D）的比例关系是相同的。按此关系重排，$D_{D\text{-}RI}$可界定为：

$$D_{D\text{-}RI} = D_D \times \{\{Cl_{D\text{-}RI} // Cl_D\}\} \quad (10)$$

CI_D 乘以肾功能不全时肌酐清除率（$Cl_{Cr\text{-}RI}$）与肾功能正常时 CI_{Cr} 的比值，即可得出 $CI_{D\text{-}RI}$：

$$Cl_{D\text{-}RI} = Cl_D \times \{\{Cl_{Cr\text{-}RI} // Cl_{Cr}\}\} \quad (11)$$

必须提及，如公式（3）所示，总清除率是肾和非肾（主要为肝）清除率之和。因此如非肾清除皆正常时，只须对肾清除率进行调整，总清除率减低只须扣除肾清除率的减低度，再由已经校正的总清除率计算药物剂量，并由公式（7）或（8）计算要求达到的血浆浓度。但是计算出的剂量只是对初期所需药量的提示。开始用药后，还应监测药物效应和不同时间的血浆药物浓度，必要时对剂量再作调整。就临床实用角度而言，在肾功能不全的情况下，一般都可按已公布的根据 GFR 改变和透析对药物清除的作用酌减药量的建议方案，调整用药剂量（表27-2）。计算机决定支持系统（computerized decision support system）在指导肾功能不全住院病人用药剂量上，作用更为突出。

肾功能不全时的负荷量

肾功能正常时一般都用负荷量的药物，肾功能不全时，为迅速达到要求浓度，也可按同样方案用药。对那些肾功能正常时用药一般不用负荷量的药物，肾功能不全时半衰期延长，可使药物蓄积到稳态的时间推迟。在这种情况下，可能要先给负荷量（与肾功能正常时达到稳态所给予的剂量相等）。

肾功能不全时的其他考虑

由于个体差异的存在,以上所述各项,只能看作防止无效(剂量过低)和中毒(剂量过高)的初步措施。以后安排维持治疗时,应按监测的血药水平再对剂量酌为调整。

如果药物疗效或肾衰竭时的中毒和蓄积是药物的代谢物作用,则只是测定药物水平本身,未必能对肾功能不全时的治疗安排提供足够指导。如普鲁卡因胺(procainamide)的主要代谢物N-乙酰基普鲁卡因胺,与母药的毒性作用虽相似,但抗心律失常作用则很有限。肾衰竭时,N-乙酰基普鲁卡因胺可能大量蓄积,因为它对肾清除的依赖程度更大。因此单独测定普鲁卡因胺水平,是不能对其抗心律失常作用和中毒风险作出准确评估的。

肝脏疾病

虽然很多药物都在肝内行生物转化,但对肝脏疾病时的药物剂量调整,却还难以提出任何一般性建议。与肾脏疾病时的情况不同,没有任何实用的实验室检测项目,可以作为肝病时剂量调整的依据。有人认为,如果肝脏产生蛋白的功能(表现为白蛋白浓度和凝血酶原时间)明显减低,则由P-450酶代谢和清除药物的能力可能也已减低。

慢性肝病时,可能有一种特殊情况,须对药物剂量进行调整,即门腔分流(portacaval shunt)的存在。这种情况不但可因潜含的血流动力学改变,使肝血流量减少,对药物的清除也随之减低,还可能使首过效应被架空,从而使到达体循环的药物浓度更为增高。这样,通常由口服给药、肝内提取量大的药物(如普萘洛尔〈propranolol〉)就可能由于进入体循环的药量较多而达到中毒水平。

血流动力学病变

心排出量减低和低血压时,脏器灌注量减低,清除药物的脏器亦在其中。前面在原发性肾病中已提及,可利用肌酐清除率对肾灌注减少时的药量进行调整。肝血流量减少对药物学情况的影响较难评估。肝提取率较大的药物(如利多卡因〈lidocaine〉),肝血流量减低时药物治疗应考虑减量。

血流动力学改变对某些药物的分布也有影响。可使血压下降的情况如休克时,表观VD减低,故VD较大的药物(如利多卡因、普鲁卡因胺、奎尼丁〈quinidine〉)可能受到影响。VD减低时,负荷量应为酌减,以防达到中毒水平。

在血流动力学严重障碍的情况下,药物治疗一般应取保守态度,防止因负荷量和维持量导致中毒。要严密监测药物水平和临床状况,必要时调整药物剂量。

药物过量的处置

以上所述药动学原则,对药物过量时当以何法清除为佳,可能是很实用的,特别是拟作血液透析或血液灌流(hemoperfusion)时。主要目的是增加对药物的总体清除率,使全身药物负荷量有相当部分被清除。对此检测VD和Cl值,可能有所提示。对VD极大的药物(如表27-1中的地高辛),只能清除少量药物,因为能够清理的只是存在于血浆中的药物,而体内大部分药物已不在血浆区间。同样,对那些清除率极高的药物,血灌注增加总清除率的作用也很有限,因此亦无必要。血液透析对一些常用药的清除可能有何作用,已载表27-2。

老人用药

老人用药也许是成人治疗中最富挑战性的问题,这是由于以下一些因素:(1)存在多种疾病的可能性较大,故常有多系统受累;(2)这些病人常需应用多种药物(且常由不同医师开予);(3)发生药动学和药效学改变的概率增加。这些因素加在一起,使得老人用药发生药物相互作用和不良反应的概率明显增加。

药动学的老年性改变

这些改变可能是衰老的一般生理改变(如人体组分)引起的,也可能是有重要药动学作用的脏器(如肾或肝)的特定改变所致。药物在体内的分布,常因衰老而发生剧烈改变,主要是人体组分改变的影响。最突出的如体内脂肪总量增加,而去脂体重(lean body mass)和体内总水量则随之减少。血浆蛋

白浓度也能发生改变,特别是白蛋白,可因肝脏老化而减少。分布改变为表观分布容积的改变。水溶性药物不与血浆蛋白结合,表观 VD 减低,脂溶性药物相反,它们的 VD 是增加的。衰老时代谢改变甚微,但单由这些,还不能对药动学改变作出充分说明。

老人药物排出也有改变。很多药物的清除率都减低。心排出量和到达肾、肝的血流量亦可减少。GFR 可能减低 50% 之多。肝脏对药物的清除影响较小,但肝清除率高的药物(如利多卡因)除外。衰老时由于表观 VD 较大而肝、肾清除率减低(公式 5),很多药物的消除半衰期都随之延长。

药效学的老年性改变

这些改变是靶器官反应性能的改变引起的,因此老人用药剂量要较小,即使药动学情况尚无改变时也应如此。这样的例子在老人常用药中也是很多的,如抗焦虑药和镇静 - 安眠类药物,青年人可能充分耐受的浓度,老人可能已有很强的中枢神经系统抑制作用。同样,青年人能充分耐受的抗凝剂(如华法林〈warfarin〉)浓度,对老人可能引起出血。

一般建议

老人用药有几条一般原则应引起注意:(1)老人肾脏对药物的清除率可能减低 50%;(2)通常主要由肝清除的药物,无需因衰老而调整剂量,但肝清除率高的药物除外,它们可因肝血流量的衰老性减少而使其排出受到影响;(3)老人靶器官的敏感性可能增加,故只宜应用最低有效量;(4)用药史应多加关注,不但是处方药,也应包括非处方药,药物相互作用和不良反应发生风险增加的可能,应铭记不忘。

药物相互作用

由于现在病人一般都同时接受多种药物,即使治疗一种疾病,亦常以多药论治,因此发生药物相互作用的可能性很大。通常临床重要的药物相互作用大多涉及治疗指数低的药物(如华法林),药物学作用甚易检测(如出血),药量稍有增加,即可造成明显影响(中毒)。

流行病学

无论是住院还是门诊病人中的药物相互作用患病率,都很难作出准确评估,加之目前对此尚未建立正规的监测系统。药物相互作用的风险似在增加,特别是对病情危重的住院病人,他们用药种类常在 10 种以上。

病因

药物相互作用的基本类型有二:(1)药动学相互作用,为药物作用部位的药量或活性代谢物所致;(2)药效学相互作用(药动学情况无改变),为药物效应的改变所致。

药动学相互作用

作用部位药物减少

吸收减少

胃肠道也许是最好的例证,说明两种以上药物能在体内找到一个相互作用的地点,使得药物吸收减少。这种类型的相互作用,可以举出多种实例,包括一些常用药在内。这些药物很多都是由于相互的理化作用而影响到药物吸收的。有些药物如考来替泊(colestipol)和考来烯胺(cholestyramine)(用来减低胆固醇和结合胆酸的树脂),也能结合同时存在于胃肠道内的其他药物。像地高辛和华法林,就在可被结合的药物之列。由于其他很多药物都能被结合,因此一般主张在服用考来替泊或考来烯胺 2 小时内,不服其他药物。抗酸剂中的金属离子(如铝、钙、镁和治疗缺铁性贫血的补铁剂中的铁),可与四环素类形成不溶性复合物,起螯合剂作用。其他可使吸收减少的常用药如治疗腹泻的白陶土 - 果胶悬液(kaolin-pectin suspensions)。这些药物对同时服用的其他药物(如地高辛)的吸收有明显抑制作用。

对 pH 改变特别敏感的药物,如与能改变胃内酸度或与 pH 接触程度的药物同时服用,亦可使其吸收减少。如 H_2 受体拮抗剂西米替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)等,可使胃 pH 增高,从而抑制弱碱类药物(如酮康唑〈ketoconazole〉)的溶解和吸收。可使胃排空迟延的药物(如颠

茄碱),可使同时服用的不耐酸药物(如左旋多巴〈levodopa〉)降解,吸收亦随之减少。

分布异常

以同样主动转运机制到达作用部位的药物,可在转运层面发生竞争,使到达作用部位的药物浓度减低。这方面的典型实例如胍类降压药与三环抗抑郁剂、吩噻嗪类和某些拟交感胺(如麻黄碱)合用,它们都能阻断胍类降压药的降压效果。

代谢增加

很多药物如苯巴比妥等巴比妥盐、苯妥英、乙醇、格鲁米特(glutethimide)、灰黄霉素、利福平和毒性化合物如吸烟和某些氯烃类,由于对细胞色素 P-450 混合功能氧化酶(CYP)系统的诱导作用,可使其他药物在肝内的代谢增加,包括皮质类固醇、环磷酰胺、环孢菌素、某些 β-肾上腺素能阻滞剂、茶碱、华法林等。

作用部位的药物增多

吸收增多

任何加速胃排空的药物(如甲氧氯普胺〈metoclopramide〉)都有可能使不耐酸的药物吸收增多。同样,可使肠运动减弱的药物(如抗胆碱能药)可使吸收较差的药物(如地高辛片剂)因与吸收面接触时间较长而吸收较多。

分布异常

与蛋白质结合的药物分布受限(特别是到达作用部位受限),不能从事代谢和排出。药物与血浆蛋白的竞相结合,造成药物的相互作用。如磺胺药能取代巴比妥盐与血清白蛋白结合,致使游离巴比妥盐水平增高,可能发生中毒。

代谢减少

一种药物抑制另一药物代谢,使之蓄积体内,中毒风险明显增高,是药物相互作用的最突出表现之一,如治疗指数甚低的抗白血病药 6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)和此时常用于控制高尿酸血症的别嘌呤醇(allopurinol)合用,即可出现这种相互作用,并可能以此而导致可能危及生命的毒性反应。

有些药物能抑制其他很多药物的代谢。如西米替丁抑制地西泮(diazepam)、米帕明(imipramine)、利多卡因、普萘洛尔、奎尼丁、茶碱和华法林等药代谢。胺碘酮(amiodarone)抑制钙通道阻滞剂、氟卡尼(flecainide)、苯妥英、奎尼丁和华法林等药代谢。最重的是,由于胺碘酮半衰期长达 1 ~2 个月,因此停药后对药物代谢的抑制作用还能持续数月之久。

有些药物的特点是它们的代谢能被不同药物所抑制。如常用抗凝剂华法林代谢,不仅能被西米替丁和胺碘酮抑制,还有其他很多药物也有抑制作用,包括乙醇、别嘌呤醇、丙吡胺、双硫仑(disulfiram)、甲硝唑、保泰松(phenylbutazone)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、复方新诺明(TMP-SMZ)等。同样,苯妥英代谢亦可被其他药物抑制,如氯霉素、氯贝特(clofibrate)、双香豆素(dicumarol)、双硫仑、异烟肼(慢乙酰化者)、保泰松、丙戊酸等。

虽然以上例证,大多都与肝内代谢该药的酶有关,但须注意,肝外的药物代谢酶也能影响到某些药物的代谢。这方面最为人熟知的如单胺氧化酶,食入含酪胺食品后释出的非特异性单胺氧化酶抑制剂,可使儿茶酚胺在很多部位聚积。

排出减少

药物能对肾内活性转运蛋白(transporters)发生竞争。这类互动大多涉及酸性转运蛋白。这方面最为人熟知的是丙磺舒(probenecid)对青霉素转运的抑制,使青霉素排出减少,从而使其血浆水平增高,过去就是利用这种互动,提高青霉素治疗作用。水杨酸盐、保泰松和丙磺舒对甲氧蝶呤(methotrexate)的肾脏排出也有类似抑制作用。碱性药物(如普鲁卡因胺)的主动转运,也能被其他药物(如西米替丁、胺碘酮)所抑制。

药效学相互作用

药效学相互作用是药物在受体水平的互动,亦可分别作用于细胞不同位点而产生累加作用。前者如普萘洛尔与肾上腺素相互作用,阻断 β-肾上腺素能受体而使肾上腺素的 α-肾上腺素能作用失去拮抗,这种不希望发生的相互作用,可使血压剧增。

药物间发生累加作用的情况很多。如阿司匹林和华法林,前者作用于血小板而使出血时间延长,后者则作用于凝血时间,二者互动,可使出血风险增加。同样,心脏药物如 β-肾上腺素阻断剂和钙通道阻滞剂合用时的累加性负性肌力作用,可使发生心衰的风险增加。

表 27-3

治疗指数低而发生药物不良反应及药物相互作用风险高的药物

抗凝剂
抗心律失常药
抗惊厥剂
地高辛
碳酸锂
口服降糖药
茶碱

药物相互作用的诊断和预防

及时发现药物相互作用,必须提高多药并用时对此作用的警惕性。由于已知和疑有相互作用的药物名单还在不断增加,因此要求医生记住所有甚至相当数量可能发生的药物相互作用都是难以做到的。

但在某些临床情况下,应对发生药物相互作用的可能给予关注:(1)应用任何治疗指数低的药物(表27-3),都应疑及此点;(2)同时应用药物数量的增多,可使药物相互作用风险不成比例地增长更甚,特别是用达10种以上药物时;(3)多系统受累,肾、肝、心或肺功能障碍的危重病人,发生药物相互作用的风险增加。获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人免疫功能削弱,所用药物亦多,发生药物相互作用的风险尤高;(4)各种行为和精神障碍病人(如服用大量处方药、违法药和酗酒者)有发生药物相互作用的风险。另一类药物相互作用的重要性正在增加,即食物成分(如柚汁)或天然产物(如草药)与药物的相互作用。柚汁可通过在肠道内抑制细胞色素 P-450 3A4 酶系统此途径提高药物的代谢水平,从而导致中毒或出现药物不良反应。

防止药物相互作用可采用以下一些步骤:(1)了解药物治疗史时,必须核实病人现正服用的所有药物,包括处方药、非处方药和其他癖嗜药;(2)经常检查病人用药情况,尽量减少用药种类,确定所用每种药物都是治疗必需的;(3)选用已知药物相互作用风险高而治疗指数低的药物(表27-3)时,尤须高度警惕;(4)高风险临床情况(如危重病人)也应提高药物发生不良相互作用风险的警惕;(5)任何时候病程经过发生改变时,鉴别诊断上都应想到药物相互作用发生不良反应的可能。

药物不良反应

药物不良反应是药物在常规剂量时发生的非预期性作用,对此一般皆须对可疑药物减量或停用,对其产生的有害效应可能尚须予以矫治。继续用药或以后动用该药,可能为害更甚。

流行病学

药物不良反应实际发生率,恐难量化,因为很多病例未被发现。几项大型研究证明:门诊病人发生率可达20%(用药15种以上时发生更多),住院病人也在2%~7%。近来对几项前瞻性研究的荟萃分析

表 27-4

药物代谢酶的遗传多态性

类型	主要药例	其他作为底物的药物	白人中“代谢差”个体发生率(%)	有关酶
异喹胍-司巴丁多态性	异喹胍,司巴丁,丁呋洛尔	抗抑郁剂,抗心律失常药,β-肾上腺素受体阻断剂,可待因,右美沙芬,精神抑制剂	5~10	细胞色素 P-450 ⅡD6(CYP2D6)
美芬妥英多态性	美芬妥英	甲苯比妥,海索比妥,地西泮,奥美拉唑	4(日本人、中国人中15~20)	细胞色素 P-450 ⅡC(CYP2C)
乙酰化多态性	异烟肼,磺胺嘧啶	异烟肼,肼屈嗪,苯乙肼,普鲁卡因胺,氨苯砜,磺胺二甲嘧啶,磺胺吡啶,氨鲁米特,对氨基水杨酸,磺胺嘧啶,柳氮磺胺吡啶	40~70(日本人10~20)	N-乙酰转移酶(NAT_2)
甲基结合多态性	儿茶酚胺	L-多巴,甲基多巴	25~30	儿茶酚-D-甲基转移酶(COMT)

表 27-5

一些值得注意的药物不良反应

Ⅰ. 多系统症候
A. 过敏反应
1. 大分子物
变应性浸出物
葡聚糖(包括铁葡聚糖)
酶类
天冬酰胺酶(asparaginase)
糜木瓜酶(chymopapain)
胰蛋白酶
肝素
激素(如 ACTH,胰岛素)
人类丙种球蛋白
单克隆抗体
鱼精蛋白
疫苗
抗血清
2. 诊断用药
荧光素(fluoescein)
碘造影剂
3. 抗微生物药
氨基水杨酸
两性霉素 B(amphotericin)
头孢菌素类
西诺沙星(cinoxacin)
克林霉素(clindamycin)
地美环素(demeclocycline)
乙胺丁醇(ethambutol)
卡那霉素(kanamycin)
林可霉素(lincomycin)
萘啶酸(nalidixic acid)
链霉素
磺胺药
四环素类
万古霉素
4. 其他药物,包括非类固醇抗炎药(NSAID)
阿司匹林
苯甲醇(benzyl alcohol)
博来霉素(bleomycin)
顺铂(cisplatin)
秋水仙碱(colchicine)
色甘酸(cromolyn)
阿糖胞苷(cytarabine)
丹曲林(dantrolene)
乙二胺(ethylenediamine)
依托泊 (etoposide)
氟胞嘧啶(flucytosine)
糖皮质激素
吲哚美辛(indomethacin)
利多卡因(lidocaine)
局部麻醉剂
维生素 K_1(mephyton)
甲丙氨酯(meprobamate)
烟酸
阿片类
喷他脒(pentamidine)
丙磺舒(probenecid)
普鲁卡因胺
亚硫酸盐
硫喷妥(thiopental)
托美丁(tolmetin)
氨苯蝶啶(triamterene)
筒箭毒碱(tubocurarine)
及其他肌弛缓剂
维生素 B_{12}
B. 血清病
1. 大分子物
葡聚糖
肝素
激素(如胰岛素,ACTH)
疫苗
抗血清
2. 抗微生物药
头孢菌素类
灰黄霉素(griseofulvin)
林可霉素
米诺环素(minocycline)
青霉素类
链霉素类
磺胺药
3. 其他药物
巴比妥盐
肼屈嗪(hydralazine)
保泰松(phenylbutazone)
苯妥英
丙卡巴肼(procarbazine)
丙硫氧嘧啶(propylthiouracil)
C. 药物热
1. 抗微生物药
5-氨基水杨酸
两性霉素 B
头孢菌素
红霉素
异烟肼
卡那霉素
呋喃妥因(nitrofurantoin)
诺氟沙星(norfloxacin)
青霉素类
吡嗪酰胺(pyrazinamide)
奎宁
链霉素
磺胺药
四环素类
2. 其他药物
别嘌呤醇(allopurinol)
卡托普利(captopril)
肝素
乙内酰胺类(hydantoins)
肼屈嗪
氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)
甲基多巴(methyldopa)
青霉胺(penicillamine)
苯巴比妥
肺炎球菌疫苗
普鲁卡因胺
丙硫氧嘧啶
奎宁
D. 血管炎
别嘌呤醇
阿替洛尔
白消安(busulfan)
卡马西平(carbamazepine)
秋水仙碱
苯海拉明(diphenhydramine)
乙硫异烟胺(ethionamide)
呋噻米(furosemide)
乙内酰胺类
羟基脲(hydroxyurea)
布洛芬(ibuprofen)
吲哚美辛
异烟肼
甲丙氨酯(眠尔通)
去氧麻黄碱(methamphetamine)
萘普生(naproxen)
青霉素类
吩噻嗪类
保泰松
普萘洛尔
丙硫氧嘧啶
链激酶(streptokinase)
磺胺药
四环素类
噻嗪类利尿剂
疫苗
E. 系统性红斑狼疮综合征
5-氨基水杨酸
氯喹(chloroquine)
氯丙嗪(chlorpromazine)
乙琥胺(ethosuximide)
灰黄霉素
肼屈嗪
异烟肼
甲基多巴
呋喃妥因
青霉胺
青霉素类
苯妥英
普鲁卡因胺
丙硫氧嘧啶
奎尼丁
四环素

表 27-5

一些值得注意的药物不良反应(续)

妥卡尼(tocainide)
三甲双酮(trimethadione)

Ⅱ.皮肤

A. 荨麻疹和血管性水肿
1. 抗微生物药
5-氨基水杨酸
氨基糖苷类
头孢菌素类
异烟肼
甲硝唑(metronidazole)
咪康唑(miconazole)
萘啶酸
青霉素类
奎宁
利福平
大观霉素(spectinomycin)
磺胺药
2. 其他药物
天冬酰胺酶
阿司匹林及其他 NSAID
降钙素(calcitonin)
水合氯醛(chloral hydrate)
苯丁酸氮芥(chlorambucil)
西米替丁(cimetidipe)
环磷酰胺(cyclophosphamide)
柔红霉素(daunorubicin)
多柔比星(doxorubicin)
麦角胺(ergotamine)
乙氯维诺(ethchlorvynol)
乙琥胺
乙二胺
糖皮质激素
美法仑(melphalan)
青霉胺
吩噻嗪类
普鲁卡因胺
丙卡巴肼
奎尼丁
柠檬黄(tartrazine)
噻嗪类利尿剂
塞替派(thiotepa)

B. 麻疹样-斑丘疹性皮疹
1. 抗微生物药
5-氨基水杨酸
头孢菌素类
红霉素
庆大霉素
青霉素类
链霉素类
磺胺药
2. 其他药物
别嘌呤醇
巴比妥盐
卡托普利
香豆素(coumarin)
金盐
乙内酰胺类
噻嗪类利尿剂

C. 中毒性表皮松解红皮病及剥脱性皮炎
别嘌呤醇
阿米卡星(amikacin)
卡托普利
卡马西平
水合氯醛
苯丁酸氮芥
氯喹
氯丙嗪
环孢菌素
地尔硫䓬(diltiazem)
乙胺丁醇
乙二胺
格鲁米特(glutethimide)
金盐
灰黄霉素
乙内酰胺类
羟氯喹
米诺地尔(minoxidil)
硝苯地平(nifedipine)
NSAID(S)
青霉素
苯巴比妥
利福平
螺内酯(spironolactone)
链霉素
磺胺药
三甲双酮
甲氧苄啶(trimethoprin)
妥卡尼
万古霉素
维拉帕米(verapamil)

D. 多形性红斑
扑热息痛
巴比妥盐
卡马西平
氯喹
氯磺丙脲(chlorpropamide)
克林霉素
乙胺丁醇
乙琥胺
金盐
乙内酰胺类
肼屈嗪
羟基脲
氮芥(mechlorethamine)
甲氯灭酸(meclofenamate)
青霉素类
酚酞(phenolphthalein)
保泰松
利福平
链霉素
磺酰脲类(sulfonylureas)
舒林酸(sulindac)
疫苗

E. 光敏性
1. 局部用药
氟尿嘧啶
六氯酚(hexachlorophene)
对氨苯甲酸酯(para-amino-benzoic acidesters)
异丙嗪(promethazine)
磺胺(sulfanilamide)
2. 系统用药
卡马西平
氯丙嗪
灰黄霉素
米帕明(丙米嗪)
林可霉素
萘啶酸
萘普生
诺氟沙星
吩噻嗪类
吡罗昔康(piroxicam)
喹乙宗(quinethazone)
磺胺药
磺酰脲
噻嗪类利尿剂
氨苯蝶呤

F. 固定性药疹
对乙酰氨基酚(acetaminophen)
5-氨基水杨酸
阿司匹林
巴比妥盐
苯并氮䓬类(benzodiazepines)
氯奎
氨苯砜(dapsone)
茶苯海明(dimenhydrinate)
苯海拉明
金盐
肼屈嗪
东莨菪(hyoscine)
布洛芬
碘化物
甲丙氨酯(眠尔通)
乌洛托品(methenamine)
甲硝唑
青霉素类
苯巴比妥
酚酞
吩噻嗪类

表 27-5

一些值得注意的药物不良反应(续)

保泰松
丙卡巴肼
伪麻黄碱(pseudoephedrine)
奎宁
糖精(saccharin)
链霉素
磺胺药
四环素

G. 结节性红斑
溴化物
口服避孕药
青霉素
磺胺药

H. 接触性皮炎
氨溴索(ambroxol)
阿米卡星
抗组胺药
杆菌肽(bacitracin)
苯扎氯铵(benzalkonium chloride)
苯佐卡因(benzocaine)
苯甲醇
鲸蜡醇(cetyl alcohol)
氯霉素(chloramphenicol)
氯丙嗪
氯碘羟喹(clioquinol)
松香(colophony)
乙二胺
氟尿嘧啶
甲醛(formaldehyde)
庆大霉素
糖皮质激素
戊二醛(glutaraldehyde)
肝素
六氯酚
氯碘羟喹
羊毛脂(lanolin)
局部麻醉剂
米诺地尔
萘夫亭(naftin)
新霉素(neomycin)
硝呋醛(nitrofurazone)
阿片类
对氨苯甲酸
对羟苯甲酯类(parabens)
青霉素类
吩噻嗪类
原黄素(proflavine)
丙二醇(propylene glycol)
链霉素
磺胺药
硫柳汞(thimerosal)
噻吗洛尔(timolol)

Ⅲ. 肺

A. 哮喘
阿司匹林及其他 NSAID
色甘酸
亚硫酸盐
柠檬黄
职业性接触:
头孢菌素
戊二醛
胰酶
木瓜蛋白酶(papain)
青霉素类
欧车前(psyllium)
硫柳汞

B. 嗜酸性粒细胞增多性肺炎
5-氨基水杨酸
硫唑嘌呤(azathioprine)
卡托普利
卡马西平
氯磺丙脲(chlorpropamide)
色甘酸
地昔帕明
金盐
米帕明
呋喃妥因
青霉素类
苯妥英
磺胺药
L-色氨酸(L-tryptophan)

C. 纤维化和胸膜反应
博来霉素
白消安
环磷酰胺
金盐
肼屈嗪
氢氯噻嗪
美法仑
甲氨蝶呤
美西麦角(methysergide)
丝裂霉素(mitomycin)
呋喃妥因
丙卡巴肼

Ⅳ. 肝

A. 胆汁淤积性
氯唑沙宗(chlorzoxazone)
无味红霉素(erythromycin estolate)
乙氯维诺
米帕明
萘啶酸
呋喃妥因
吩噻嗪类
磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)
磺酰脲
醋竹桃霉素(troleandomycin)

B. 肝细胞性
5-氨基水杨酸
两性霉素 B
阿扎丙宗
依他尼酸(ethacrynic acid)
呋塞米(速尿)
金盐
灰黄霉素
氟烷(halothane)
乙内酰脲类
异烟肼
甲基多巴
单胺氧化酶抑制剂
呋喃妥因
丙硫氧嘧啶
吡嗪酰胺
奎尼丁
利福平
磺胺药
三甲双酮

Ⅴ. 肾

A. 肾小球炎
别嘌呤醇
卡托普利
金盐
NSAID
青霉胺
青霉素类
苯妥英
丙磺舒
磺胺药
噻嗪类利尿剂

B. 间质性肾炎
别嘌呤醇
氨曲南(aztreonam)
卡托普利
卡马西平
头孢菌素类
氯霉素
西米替丁
环丙沙星
多黏菌素 E(colistin)
呋塞米(速尿)
米诺环素
NSAID
青霉素类,特别是甲氧西林(methicillin)
苯妥英
多黏菌素 B(polymyxin B)
利福平

表 27-5

一些值得注意的药物不良反应(续)

磺胺药
四环药
噻嗪类利尿剂

Ⅵ. 骨髓和血细胞

A. 骨髓再生障碍
- 氯霉素
- 金盐
- 美芬妥英
- 青霉胺
- 保泰松
- 三甲双酮

B. 贫血
- 对乙酰氨基酚
- 5-氨基水杨酸
- 卡托普利
- 头孢菌素类
- 氯丙嗪
- 顺铂
- 乙内酰脲类
- 布洛芬
- 胰岛素
- 异烟肼
- 左旋多巴
- 甲芬那酸(mefenamic acid)
- 美法仑
- 甲基多巴
- 美西麦角
- 青霉素类
- 奎尼丁
- 奎宁
- 利福平
- 磺胺药
- 磺酰脲

C. 血小板减少
- 对乙酰氨基酚
- 乙酰唑胺(acetazolamide)
- 乙酰水杨酸
- 5-氨基水杨酸
- 卡马西平
- 氯霉素
- 扑尔敏(chlorpheniramine)
- 西米替丁
- 洋地黄毒苷(digitoxin)
- 地尔硫草
- 乙氯维诺
- 金盐
- 肝素
- 乙内酰脲类
- 异烟肼
- 左旋多巴
- 甲丙氨酯(眠尔通)
- 甲基多巴
- 青霉胺
- 保泰松
- 普鲁卡因胺
- 奎尼丁
- 奎宁
- 雷尼替丁
- 罗夫木生物碱(*Rauwolfia* alkaloids)
- 利福平
- 磺胺药
- 磺酰脲
- 噻嗪类利尿剂

D. 粒细胞缺乏
- 卡托普利
- 头孢菌素类
- 水合氯醛
- 氯磺丙脲
- 青霉素类(半合成类)
- 吩噻嗪类
- 保泰松
- 苯妥英
- 普鲁卡因胺
- 普萘洛尔
- 甲苯磺丁脲

E. 淋巴增生
- 苯妥英
- 美芬妥英

仿 Reed CE. Drug allergy. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp1480 – 1481.

(meta-analysis)表明:在住院病人中,药物不良反应可能是病人第4~6位主导死因。近来的研究还表明:一组为数不多的药物(表27-3),仍然是以药物不良反应上报的主要肇因。近来的趋势提示:由于处方和非处方药品种的增多,药物不良反应可能还会增多。

病因

大多数药物不良反应的发生都是由于:(1)该药的药物学作用的加剧(但该作用是可预期的);或(2)药物或其代谢物的毒性或免疫性作用(一般都是非期待性的)。

药物作用(预期作用)加剧

任何可使药动学或药效学表现发生改变的情况(已见前述),都可能促使药物作用加剧,引起药物不良效应。

近来人们开始关注遗传因素作为药物不良反应易感性增加的病因,主要是对药物代谢的影响造成的。群体研究中发现的药动学表现和药物作用方面的差异,可以用药物代谢酶的遗传多态性(genetic polymorphism)来解释。异喹胍(debrisoquine)/司巴丁(金雀花碱)(sparteine)、N-乙酰化和美芬妥英(mephenytoin)多态性是研究最深入的3种。它们都是常染色体隐性遗传,约40种药物代谢与此相关(表27-4)。有此常染色体隐性基因的人,都是"代谢差"的个体,潜含的药动学改变可使药物血浆浓度增高,导致中毒。典型的例子为某些治疗窗相对较窄而有潜在致严重细胞毒性作用的化疗药(如二氢嘧啶脱氢酶活性缺乏时应用5-氟尿嘧啶可导致致命性中毒)。这些缺陷要到病人应用该药时才会被发现,并常称为"药物遗传"综合征("pharmacogenetic" syndrome)。

其他遗传缺陷因非专门影响代谢,不致引起很多量化改变。但是这些缺陷能引起"质"的缺陷,并常伴有结构缺陷。典型实例是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶

(G6PD)。缺乏此酶的人,不能耐受某些药物的氧化应力作用,引起溶血(第170章)。能引起这种临床征象的药物有阿司匹林、呋喃妥因、伯氨喹、丙磺舒、奎尼丁、奎宁、磺胺药、砜剂和维生素K等。另一类似缺陷是高铁血红蛋白还原酶(methemoglobin reductase)缺乏,它使血红蛋白中的铁不能保持在亚铁状态,故在接触亚硝酸盐、磺胺药和砜剂后,出现高铁血红蛋白血症(methemoglobinemia)。

药物的毒性或免疫反应(非预期性)

此型药物不良反应是不能预见的,因此显然不是药物浓度(药动学)或药物作用(药效学)引起的。毒性反应包括药物与特定脏器间的直接反应(如含铂药物顺铂〈cisplatin〉能对肾和第Ⅷ脑神经产生直接毒性作用)。其他药物则要先代谢为一活性中间产物。常规剂量的对乙酰氨基酚(acetaminophen)不致发生不良反应,因为由氧化代谢生成的活性代谢物数量较小,很快即为还原型谷胱甘肽(reduced glutathione)所解毒。但如剂量过大,谷胱甘肽耗竭,剩下的活性代谢物即可伤及肝脏。认识这种中毒机制后,已为矫治对乙酰氨基酚超量提出一项合理治疗方案。即应用含巯基化合物(如N-乙酰半胱氨酸),以络合活性代谢物,减少"游离"毒性代谢物的存在,保护肝脏。

对药物的免疫反应(表27-5),一般不是药物单独引起的。像其他小分子量(<1000 Da)化合物一样,它们本身一般亦无抗原性。但药物或活性代谢物如与蛋白结合,形成药物-蛋白复合物,就能具有抗原性,引起免疫反应。

药物变态反应中,最引人注目的也许是IgE介导的超敏反应。很多不同类别的药物,都能引起此型药物变态反应(表27-5)。最为人熟知的就是青霉素引起的过敏反应,任何途径应用青霉素,都能引起此型反应。以青霉素G,青霉噻唑酸(penicilloic acid)或青霉噻唑酰-聚赖氨酸(penicilloyl-polylysine)皮试,能鉴定涉危病人,疑为青霉素过敏而需用青霉素治疗的病人,应作皮试[①]。如皮试阳性,应先经脱敏,再用青霉素。如皮试阴性,可用青霉素,但仍须小心。

诊断

如上所述,虽然很多为人熟知的药物不良反应,都是为数不多的药物引起的,但是必须强调指出,任何药物都有可能引起药物不良反应。因此医生在鉴别诊断中,都要认真考虑药物不良反应的可能,即使是面对此前从无不良反应报道的药物。表27-5是一些与药物不良反应有关的各种临床表现。很多情况下,病因都是昭然若揭的,即由特定药物引起的药物不良反应,如既往健康的病人,新近启用一种药物(如青霉素)后,出现皮疹。有些病例的药物影响可能很难与其他疾病区分。还有些病例的不良反应可能很像正在治疗的疾病(如正以某种抗心律失常药物治疗的病人发生的心律失常)。

就公卫角度而言,最好是有一套合适机制,对药物不良反应的发生率和轻重,进行检测、分类和追踪,不但是处于不同开发时期的药物,也包括早先已经批准上市的药物。美国食品和药品管理局(FDA)试图通过自愿上报方式,追踪药物不良反应,即药物观察计划(MedWatch)。鼓励卫生专业人员以书面形式,报告一切不良反应事件或药品问题,通过邮局、传真或解调器(modem)报告FDA。虽然已提出各种调查药物不良反应的方法,但最终仍须得到眼光敏锐的医卫人员的充分合作才能完成。

---

① 由于青霉素过敏反应的严重性,任何拟用青霉素的病人皆应先作皮试。

——译者

推荐阅读

Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. JAMA, 2001, 286: 2839 - 2844.

作者等的研究证明了以实时计算机决定支持系统指导肾功能障碍病人用药剂量的重要价值。

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side-effects. N Engl J Med 2003; 348: 538 - 549.

论述遗传差异对药物代谢的影响。

Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: A systematic review. Drugs,

2001,61:2163 - 2175.
常用草药与处方药间有重要临床意义的相互作用(综述)。
Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit interactions. Mayo Clin Proc, 2000, 75:933 - 942.
柚汁与药物间的相互作用。
Kim RB. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions. New Rochelle, NY, The Medical Letter, 2001.
这本手册比较全面地记录了可能引起相互作用的药物名录,并对不良效应、可能机制、临床建议和文献出处等,亦有扼述。
Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. Trends Pharmacol Sci, 2001, 22:298 - 305.
对药物不良反应的易感性可能来自遗传变异。

(王贤才,郭聚甫 译;曹邦清,曾汉英 校)

第28章

药物变态反应

James R. Bonner

“药物变态反应”(drug allergy)应只限于免疫学机制引起的药物不良反应。由于药物变态反应引起的药物不良效应虽只占很小一部分,但却是多数内科医生关注的反应。药物变态反应的临床表现差异很大,大多数类别的治疗性药物都能见到。由于一般皆无特异性诊断试验,因此医生们大多是根据概率和病人对治疗的需求来作出决策。本章将对药物变态反应作一概述,重点在发生机制、诊断考虑和预防措施等方面。非变应性反应的讨论另见本书第27章。

流行病学与病因学

药物治疗的并发症是住院病人中最常见的不良事件,这些药物反应中,约10% ~14%是变态反应引起的。估计成人病例中,约5%至少有过一种药物的变态反应,误认为自己对药物有变态反应的人远多于此。药物变态反应,女性中可能更为常见,接受多程治疗的病人,估计也发生更多。特应性病人(atopic patients)不会以此诱导药物变态反应,但如发生反应可能更重。极端年龄的病人,药物变态反应似较少见,这是由于极年幼者致敏性接触较少,年龄极老者则是免疫反应(immune responsiveness)减低。药物变态反应的危险因素复杂,包括药物代谢和免疫反应性的个人遗传差异。

多数药物都能引起药物变态反应,表28-1所载是其中最常见的一些。表27-5是根据反应类型列出的更全面药物名录。

病理机制

病人对治疗药物发生免疫学致敏的过程复杂,对此多数药物现在所知仍甚不足。通常认为,药物成为有效免疫原,分子量须>4000,对多肽来说,至少要有7个氨基酸。有些大分子量治疗物如抗血清、疫苗、酶类和激素等,都是潜在免疫原,但多数药物都小得多,必须与组织蛋白结合,形成大型半抗原-载体复合物,才能引起免疫反应。这些载体蛋白可能游离在血浆中,或在细胞内,亦可掺入细胞表膜。载体蛋白上高密度半抗原可使免疫反应增强,并将反应引向半抗原化的药物本身(半抗原与蛋白的复合物)或某一组织蛋白(因结合而发生构象改变)。半抗原与载体蛋白必须是共价结合而不是可逆性结合,药物与血浆蛋白一般都是后面这种形式的结合。实际上,β-内酰胺类抗生素常发生变态反应,就是因为这些药物和它们在体内自动降解的产物,能与蛋白立即形成共价键。多数药物与蛋白结合并不好,首先须经氧化等处理,由酶代谢为反应形式。然后再经乙酰化等处理和与谷胱甘肽结合的进一步代谢,失去与蛋白结合的能力。因此对各个病人来说,药物变态反应的危险因素可能不仅涉及对半抗原-载体复合物作出免疫反应的能力,还与药物代谢酶(可有遗传变异)的平衡有关。

Gell和Coombs分类的各种免疫性过敏反应,都能在药物变态反应中见到(第265章),但很多疑为变态反应,发生机制皆未明了。大多数变态反应都需多价抗原与抗体交联(cross-link),如IgE分子与肥大细胞表面高亲和性受体的结合。大分子量药物本身可能就是多价的,较小药物则是通过与组织蛋白的结合而得以成为多价。小药物只有与蛋白迅速结合,才能引起广泛性过敏反应。但是与蛋白质的迅速结合在引起原发性免疫反应中不是那么重要,由此亦可解释何以有些经常引起抗体反应的药物,出现临床反应的却较少。有些反应发生在特定脏器上,可能是由于半抗原与特定组织蛋白的结合,或者是反应性药物代谢物在特定部位(如肝脏)的形成。

有些药物反应临床表现类似变态反应,但已证明

表 28-1

常引起变态反应和假变态反应的药物

抗微生物药
β-内酰胺类
磺胺药
万古霉素(vancomycin)
呋喃妥因(nitrofurantoin)
抗结核药
喹诺酮类
抗惊厥药
苯妥英(phenytoin)
卡马西平(carbamazepine)
巴比妥盐类
心血管药物
普鲁卡因胺(procainamide)
肼屈嗪(hydralazine)
奎尼丁(quinidine)
甲基多巴(methyldopa)
ACE 抑制剂
肝素
鱼精蛋白
大分子物
异源抗血清
酶类
激素类
抗炎药
阿司匹林(aspirin)
其他非类固醇抗炎药(NSAIDs)
金盐
青霉胺(penicillamine)
抗肿瘤药
硫唑嘌呤(azathioprine)
丙卡巴嗪(procarbazine)
天冬酰胺酶(asparaginase)
顺铂(cisplatin)
多柔比星(doxorubicin)
其他
别嘌呤醇(allopurinol)
放射线造影剂
阿片类
柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)
神经肌肉阻滞剂
抗甲状腺药
吩噻嗪类(phenothiazines)

ACE = 血管紧张素转化酶。

实未涉及特异性免疫识别过程。这些**假变态反应**(pseudoallergic reaction)可能由于肥大细胞及嗜碱性粒细胞直接释出组胺,补体活化,花生四烯酸代谢产生的炎症性介质,或为接触凝固系统的活化。假变态反应的实例如阿司匹林诱导性哮喘、放射线造影剂所致过敏反应,血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂所致血管性水肿(见后文)等。

分类

变应性药物反应又分为广泛性和器官特异性(表 28-2)。有关这些反应的描述,本书他处另有介绍。荨麻疹嗜、嗜酸性粒细胞增多、皮疹、接触性皮炎和药物热等,都是临床最常见的药物变态反应征象。

诊断

以下各条,是诊断药物变态反应时应考虑到的:

1. 已有足够时间使免疫反应得以发生。初用药物一般至少须经 7~10 日。反应发生较快,考虑假变应反应,或在过去应用该药期间已被致敏,或为药物交叉反应。
2. 反应情况不像药物作用或中毒反应。
3. 反应与剂量似无相关性,也不是药物相互作用或吸收(排出)失常所致。
4. 反应有提示过敏的特征,如皮疹、发热、嗜酸性粒细胞增多等。
5. 停用可疑药物后临床情况立即好转,多数反应在停药后 48~72 小时内都有明显改善。

以上各条虽非都须具备,但在评估药物变态反应时,这些都是应该考虑到的。反应发生后 4~6 小时,血清类胰蛋白酶水平升高可用作变态反应的诊断。

疑有药物变态反应发生的病人,常已接受多种药物,从中鉴定引起反应的药物,可能不易。列一用药流程表,记录各药启用和持续时间,包括近来已停的药物治疗,有时很有帮助。参照以上各条,结合最易发生变态反应的药物门类(表 28-1),就能找出可能的变应原。已持续应用很长时间的药物,发生变态反应的可能性比新近启用的药物小得多。不能肯定肇事药物,可能要停用一切非必需药物,另以化学结构无关的药物代为治疗。

检测药物变态反应的特异试验有皮试、测定血清抗体水平和可疑药物的激发性试用。皮试是检查特异性 IgE,可以待检药物的稀释溶液作刺皮或皮内注射。如试液所含抗原能与皮肤肥大细胞上 IgE 形成交联,即有组胺和其他炎症介质释出,引起风团潮红

反应(wheal-and-flare response)。这种试验方法只可用于速发过敏型药物反应的预测或证实,如荨麻疹、系统性过敏等。为使结果切实可靠,必须以相关抗原进行测试,而对大多数低分子量药物来说,都是未知代谢物。正是由于多数药物免疫化学知识的欠缺,使得皮试的应用大为受限。阴性结果常难以解释,假阳性反应则可由于非特异性皮肤刺激。皮试对相关抗原已有充分了解(见下文)的青霉素变态反应的检查,已证明有效,还可用于麻醉剂相关的变态反应。大分子量治疗药物如异源抗血清(heterologous antisera)、肽激素(如胰岛素)、疫苗等,都是完全抗原,故可用于皮试。皮试前,须先停止抗组胺治疗,为安全计,试验应由刺皮法开始。体外测试药物特异性IgE,如放射性变应性吸附试验(radioallergosorbent test),也因我们对药物免疫化学认识的欠缺而受限。皮试一般比特异性IgE测定敏感,而且有立即得到结果的优点。

激发性试用可疑药物,可能作出特异诊断或排查药物变态反应。但激发本身即有危险性,故一般皆应避免,特别是有可能发生过敏性休克或其他危及生命的并发症如剥脱性皮炎时。如考虑可疑药物的应用确有必要,而病史含糊或提示为一轻型反应,则激发试验当无不可。激发应由估计不会引起反应的极低量时开始。

处理

治疗通常只须停用肇事药物。有些反应可能要采取一些支持性措施,以减轻症状和炎症。抗组胺药如苯海拉明(diphenhydramine)25~50 mg 4~6小时1次,或羟嗪(hydroxyzine)25 mg每日4次(成人),可以止痒,并使某些反应的时间缩短。皮质类固醇只用于反应最重或持续甚久的病例。过敏治疗见第270章。

个别情况下,虽有轻度反应如迟发性荨麻疹、皮疹、发热等,药物治疗仍可继续。但患者应接受支持疗法,并予严密监护,如反应加重,即应停药。

对多种药物(特别是抗生素类)都有变态反应史的病人,处理上可能甚为棘手。这些反应有时是免疫交叉反应所致,但病人常反映对化学结构不相似的药物敏感。有些病人深入了解病史,发现变态反应实与其他类型药物不良反应混为一谈,如药物副作用及药物中毒等。有些有过严重变态反应的病人,变得对所有用药都很恐惧,他们发生的"反应"其实是焦虑引起的。但是对多种化学结构不相似药物发生变态反应的可能性,也是必须考虑的。如一项前瞻性研究证明:对任何一种抗微生物药有过变应史的病人,对无关抗微生物药发生反应的概率,比病史阴性对照者高出10倍。这项发现提示有些人对药物半抗原具有发生免疫反应的体质因素。因此对有多药变应史的病人,必须特加关注,启用任何剂量的新药,都应在医生诊室或其他有监护条件的场合进行。

另一类有可能发生多药敏感的病人,是感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的患者(本书卷XXIV)。据报道,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)病人,对多种抗微生物药发生反应的风险增加,包括磺胺药、阿莫西林、喷他脒、克林霉素、伯氨喹膦、齐多夫定、卡马西平、氨苯砜、喹诺酮类、阿昔洛韦、丙磺舒、沙利度、抗结核药等。HIV感染者的药物反应,大多以迟发性斑丘疹性皮疹和发热出现,而不是早发性荨麻疹或心脏呼吸道症状(Ⅰ型过敏的特征)。HIV感染者发生药物反应,可能为逆转录病毒感染所致免疫调节失常或药物代谢改变。HIV感染病人发生药物反应的风险,能在治疗上构成困难。对AIDS病人以TMP-SMZ、齐多夫定(zidovudine)、喷他脒(pentamidine)、阿昔洛韦和氨苯砜进行再激发或脱敏,已有成功记载。但这些处理本身都有危险性,并已引起严重系统反应,但对已发

表 28-2

药物变态反应的临床征象

广泛性
过敏反应
血清病
药物热
血管炎
药物诱发的系统性红斑狼疮
器官特异性
皮肤
荨麻疹,血管性水肿,疹热病,过敏,血管炎,固定性药疹,接触性皮炎,剥脱性皮炎,多形性红斑,毒性表皮坏死松解,Stevens-Johnson综合征
肾脏
急性间质性肾炎,肾小球肾炎
肺
哮喘,急性浸润
血液
溶血性贫血,粒细胞减少,血小板减少,嗜酸性粒细胞增多
肝脏
胆汁淤积性肝炎,肝细胞损害

生机会性感染的病人来说，有时承受这样的风险还是值得的。体液免疫缺陷和系统性红斑狼疮病人也有对多种抗微生物药敏感的报道。

预防

最有效的预防对策是深入了解过去药物反应史，避免不必要用药。应有充分病史资料，以便对所涉反应类型进行分类，医生还应教会病人懂得如何区分变态反应与其他类型的不良反应（第 27 章）。由于药物中毒或副作用所致反应，不一定表明今后即不可再用该药或化学结构类似的药物。

开出任何新药前，医生必须再次询问过去药物反应情况。皮试可以预测某些药物的 I 型变态反应，应用异源抗血清前，都应常规作此试验。病人在注射用药后，都应留下观察 20～30 分钟。

动用市场新推出的药物，医生必须警惕意外并发症，包括变态反应的可能。新药并不都常规进行免疫原性（immunogenicity）检查，动物试验也未必能预测人类过敏性。上市前的临床试验，也很少会有足够数量的病人，检测像药物变态反应这样的低发生率问题。

变应性过敏反应虽已明确无误，但如治疗确有必要，有时可在脱敏后应用该药。β－内酰胺类抗生素（见下文）、TMP-SMZ、万古霉素、别嘌呤醇、破伤风类毒素、阿昔洛韦、柳氮磺胺吡啶、胰岛素、阿司匹林和异源血清等，都已有成功脱敏方案提出。这些方案都以极低剂量开始，在严密监护下，缓渐增加。脱敏期间如发生反应，常须退回原稀释液，重复耐受量后，再为继续。脱敏机制现仍不详，有些药物可能与小量药物对 IgE 抗体的逐渐中和有关。脱敏都是高风险操作，因此只有取得病人或家属的知情同意（informed consent），医生作好治疗严重反应的准备，才能进行。

药物变态反应各论

β－内酰胺抗生素

β－内酰胺抗生素包括青霉素类、碳青霉烯类（carbapenems）、头孢菌素类、单酰胺菌素类（monobactams）等，是药物性速发型过敏反应的最常见原因。青霉素的免疫化学研究，在所有药物中是了解最多的。大多数青霉素都以青霉噻唑酰基（penicilloyl）形式与蛋白结合，为其主要决定因素。其他青霉素降解产物如青霉噻唑酸盐（penicilloate）和青霉吡唑酸盐（penilloate）以及青霉素本身，都是次要决定因素，即这些半抗原存在的数量都较少。以上术语多少有些令人困惑，因为对青霉素发生速发型反应的病人，大多是有针对次要而非只有青霉噻唑酰基的 IgE 抗体。

有青霉素变应史的病人如应用该药，大多并无反应。这可能是由于病史不够准确，或为时间流逝已使敏感性消失。青霉素变应史的意义，可由皮试阐明。如兼以青霉噻唑酰基（商品名“Pre-Pen”）和次要决定因素进行皮试，则在确定病人发生速发型反应的风险上，准确性甚高，敏感度接近 99%。虽然除青霉素本身外，次要决定因素尚无商品供应，但仅以青霉噻唑酰基和青霉素皮试，也能检出涉危病人约 95%。青霉素皮试详见表 28-3。

有过任何类型青霉素变态反应的病人，如有可能，应另选其他抗微生物药用于治疗。但如认为青霉素或另一 β－内酰胺药对病人确不可少，一般可根据病史和皮试结果，确定选用一种 β－内酰胺。如回忆原先反应为迟发性麻疹样皮疹（青霉素敏感的最常见征象），则可慎用一种 β－内酰胺，由小剂量开始。如病史为速发型荨麻疹或过敏反应，则皮试有助于风险评估。很久以前有过速发型过敏反应，而以青霉素及青霉噻唑酰基皮试阴性者，可选用一种 β－内酰胺，在医生观察下，由小剂量开始。皮试阳性或近期有过过敏反应史的病人，应作规范脱敏处置。注射和口服脱敏实施方案见表28-4。口服脱敏可能更为安

表 28-3

青霉素皮试

试剂

青霉噻唑酰－聚赖氨酸（Pre-Pen）
青霉素 G 10 000 U/mL
组胺 1 mg/mL（阳性对照）
稀释剂（阴性对照）

方法

通常在前臂掌侧或臂上部外侧面进行，刺皮试验以 26 号针头开始，经试剂 1 滴刺皮。如刺皮试验阴性，再作皮内试验，即以试剂 0.02 mL 皮内注射作一皮丘。15 min 后认取结果。近期对青霉素有重反应史者，应将测试抗原稀释 100 倍开始测试

结果

只有组胺对照处显示风团潮红反应时才能对皮试结果进行评估。阳性反应为风团至少 4 mm 并有红斑。如患者有皮肤划痕征，稀释对照反应明显，皮试结果可能即难评估。结果可疑者应复查

表 28-4

β-内酰胺脱敏

青霉素口服脱敏法*				
	青霉素V酏剂	量		累计剂量
剂次†	(U/mL)	mL	U	(U)
1	1000	0.1	100	100
2	1000	0.2	200	300
3	1000	0.4	400	700
4	1000	0.8	800	1 500
5	1000	1.6	1 600	3 100
6	1000	3.2	3 200	6 300
7	1000	6.4	6 400	12 700
8	10 000	1.2	12 000	24 000
9	10 000	2.4	24 000	48 700
10	10 000	4.8	48 000	96 700
11	80 000	1.0	80 000	176 700
12	80 000	2.0	160 000	336 700
13	80 000	4.0	320 000	656 700
14	80 000	8.0	640 000	1 296 700
两剂间观察15 min,末剂30 min后再注射用药				

β-内酰胺静脉注射脱敏法‡			
剂次	原液浓度(mg/mL)	输注液浓度(mg/mL)	抗生素用量(mg)
1	0.0005	0.00001	0.0005
2	0.005	0.0001	0.005
3	0.05	0.001	0.05
4	0.5	0.01	0.5
5	5	0.1	5
6	50	1	50
7	500	10	500

*由 Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med, 1985, 312:1229-1232.

†由 Borish L, Tamir R, Rosenwasser LJ. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol, 1987, 80:314-319.

‡原液配制是以不含抑菌剂盐水溶解抗生素,至最终浓度500 mg/mL。稀释法是由前一稀释度各限1 mL加至稀释剂9 mL中。每mL原液再稀释到50 mL盐水中,以20 min输注。

全,多数情况下都更可取。

除青霉素外,其他β-内酰胺抗生素皮试可靠性都不如青霉素,不同类别β-内酰胺间交叉反应程度亦不尽同。文献报道有青霉素变态反应史,青霉素皮试阳性病人,应用头孢类抗生素时的反应风险<10%,但报道的反应大多是严重变态反应。碳青霉烯类抗生素亚胺培南(imipenem),与青霉素交叉反应甚大,但单环内酰胺类抗生素氨曲南(aztreonam)则无明显交叉反应,青霉素变态反应者仍可安全选用。但氨曲南与第三代头孢菌素头孢他啶(ceftazidime)的β-内酰胺环上有一侧链相同,临床可能有明显交叉反应。

胰岛素

自重组人胰岛素问世以来,对胰岛素的明显变态反应发生率已在减少。疑为胰岛素变态反应的病人,大多都有特发性荨麻疹或对其他药物敏感。但对人胰岛素的真正速发型过敏反应也确有发生,试图改以膳食和口服降糖药治疗而中断胰岛素疗法的病人,尤易发生这样的反应。敏感病人在胰岛素注射处常有速发型局部反应。特异性IgE抗体的存在,则可由皮试证实。现在已有行之有效的脱敏方法,脱敏后仍应继续接受胰岛素治疗。

局部麻醉剂

局部麻醉剂引起的速发型过敏反应罕见。对这些药物的不良反应,大多皆为中毒、焦虑、接触性皮炎或同时应用的其他药物(如肾上腺素)所致。局麻的真正变态反应,也许以苯甲酸酯类如普鲁卡因及苯佐卡因较为常见。如过去反应史不详,或提示为速发型过敏反应,以局麻稀释液皮试当有诊断意义。通常以一种酰胺局部麻醉剂如利多卡因和甲哌卡因(mepivacaine)进行皮试。如皮试阴性,则以该药作递增剂量激发,一般都能充分耐受。

血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂

面部和口腔组织血管性水肿,是ACE抑制剂治疗的最重要并发症。有此反应的病人,对药物学作用相同而化学结构不同的他型ACE抑制剂似亦敏感。反应似为假变态反应,即不是由特异性免疫反应介导的,而可能是由于药物对激肽代谢的影响。血管性水肿的特征是非瘙痒性肿胀,一般皆不伴有荨麻疹。反应大多是在治疗开始1周内发生的,但也有长至用药7年后发生反应的报道。妇女、黑人和有过特发性血管性水肿的病人,可能更为常见。致死性发作亦有报道,也不宜试为改用其他ACE抑制剂。与这些药物有关的血管性水肿,与ACE抑制剂诱导的咳嗽无关。曾因ACE抑制剂发生过血管性水肿的病人,对血管紧张素受体拮抗剂常能充分耐受,但也有对两类药物都发生反应的病例报道。

阿司匹林及其他非类固醇抗炎药

2% ~6% 哮喘病人有阿司匹林诱发症状的历史，激发研究证明：多达 20% 的非选择性哮喘病人有气流受阻现象。有慢性鼻窦炎和鼻息肉的哮喘病人，发生阿司匹林敏感的风险尤高。阿司匹林还能使慢性荨麻疹病人的症状加剧。对阿司匹林敏感的哮喘及慢性荨麻疹病人，对大多数其他非类固醇抗炎药（NSAIDs）也有反应。这些化学结构不同而药物学作用相似的药物间交叉反应，提示反应不是免疫学机制引起的。哮喘病人的反应可能与环氧合酶抑制的同时，白三烯合成增多，或对白三烯的反应过强所致（白三烯是强烈支气管收缩剂）。对阿司匹林诱导性支气管痉挛病人，脱敏处置已获成功，对其他 NSAIDs 亦可取得交叉脱敏。对多数敏感病人来说，回避阿司匹林及 NSAID，都易做到。既有哮喘又有慢性鼻窦炎/鼻息肉的病人，无论过去有无阿司匹林敏感史，也许都以回避为是。因用一般 NSAID 而有过哮喘加剧或慢性荨麻疹的病人，对环氧合酶 - 2 拮抗剂如罗非昔布（rofecoxib）常能耐受，[1,2]但这些药物的最初激发量，仍应在医生的直接监视下试服。

A 级论证文献

❶Stevenson D, Simon R. Lack of cross reactivity beteween rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108:47 – 51.
对阿司匹林敏感的哮喘病人，罗非昔布与阿司匹林间无交叉反应。

❷Sanchez-Borges M, Capriles-Hullett A, Caballero-Fonseca F, et al. Tolerability to new COX-1 inhibitors in NSAID sensitive patients with cutaneous reactions. Ann Allergy Asthma Immunol, 2001, 87:201 – 204.
对 NSAID 过敏而有皮肤反应的病人，对新环氧合酶 --2 抑制剂的耐受性。

补充阅读

Bernstein I, Gruchalla R, Lee R, et al. Disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol, 1999, 83:665 – 700.
药物过敏处理的实用参数。

Gruchalla RS. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(2 Supl): S548 – S559.
有关药物变态反应的最新综述。

Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108:475 – 488.
药物代谢、危险信号和药物诱导的过敏反应，复习基本机制，并就病人检查和处理提出建议。

Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. N Engl J Med, 2001, 345:804 – 809.
复习头孢菌素变态反应，特别关注有青霉素过敏史者头孢菌素的应用问题。

（王贤才，郭累甫 译；曾汉英，冯世良 校）

第29章
疼　痛

Mitchell B. Max

疼痛(pain)是病人寻求解除的主要症状,往往也是诊断的关键线索。虽然这样重要,但是现实情况却是:直到不久以前,疼痛及其治疗的研究在医学科学中的关注度还是相对为低的,而且只限于麻醉学、神经病学和其他少数专家。现在在基础性神经科学家们的努力下,对疼痛过程的认识已迅速扩大,有兴趣的医生都能充分利用这些机制,把诊断和治疗工作提升到新的水平。

疼痛机制及其临床意义

痛觉通路和机制

传递

感受疼痛一般须有连续两个神经元的信号(图29-1,左幅)。末梢**伤害感受器**(nociceptor)的特化组织小体,把强烈的机械、温度和化学刺激传导为动作电位。这种神经纤维从椎管中背根神经节的细胞体接受营养,中央突起伸入脊髓背根,连接二级神经元。末梢神经元释放兴奋性神经递质如谷氨酸、P物质,使二级神经元放电,把冲动投射到脑干和丘脑。伤害感受投射到此水平,已能产生疼痛和行为,而进一步投射到大脑皮质,则能引起不同的感受、情感和与痛觉相关的运动反应。

调整

儿童可因膝部轻微擦伤而啼哭,大学足球健将带着踝部破损还在全速奔跑,而有多项疼痛症状而检查阴性的成人则是表现为神经抑郁;比较这3种情况,可知末梢损害和疼痛感受并非简单和一对一的对应关系。因此提出这样的设想:高级脑中枢能对传入的疼痛信号进行调整(modulate)。几十年来的动物研究已阐明下行到脊髓背角的系统(图29-1,右幅),能抑制疼痛信号,也能使之强化,决定于在当时情况下该痛觉对机体的重要性。非人灵长动物神经生理研究发现:疼痛刺激时改变动物的注意状态,即类似各种临床干预时的作用机制,如安慰、认知－行为疗法以及药物治疗时的安慰剂效应等,不但能改变病人对传入痛觉信息的解释,还能使自脊髓背角投射神经元

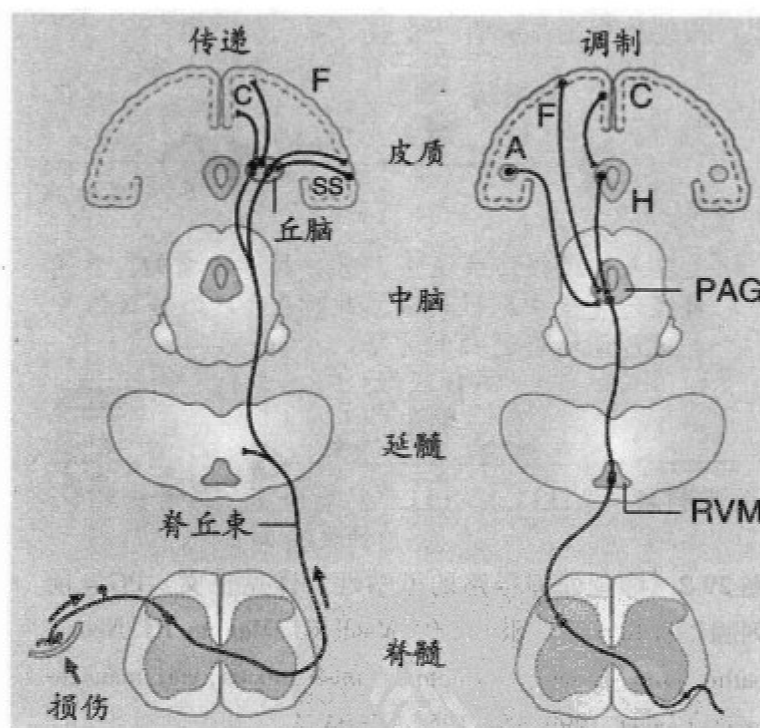


图29-1　疼痛传递和调整途径。左,伤害刺激加于皮肤(下左),引起一系列冲动,始于末梢伤害感受器,传送至脊髓背角,在此激活脊丘束起始处神经细胞。脊丘束激活丘脑神经元,后者投射于并激活皮质扣带回(C)、额叶(F)和躯体感觉区(SS)。右,多种刺激都能激活痛觉调制径路。额叶和扣带回投射及杏仁核(A)与下丘脑(H)传入信息汇集于中脑水管周围灰质(PAG)神经元,在延髓腹内侧嘴端(RVM)更换神经元,控制脊丘痛觉传递神经元。(由Fields HL. Pain modulation: Expectation, opioid analgesia and virtual pain. Progr Brain Res, 2000, 122: 245－253. © 2000 重绘。Elsevier Science 惠允引用。)

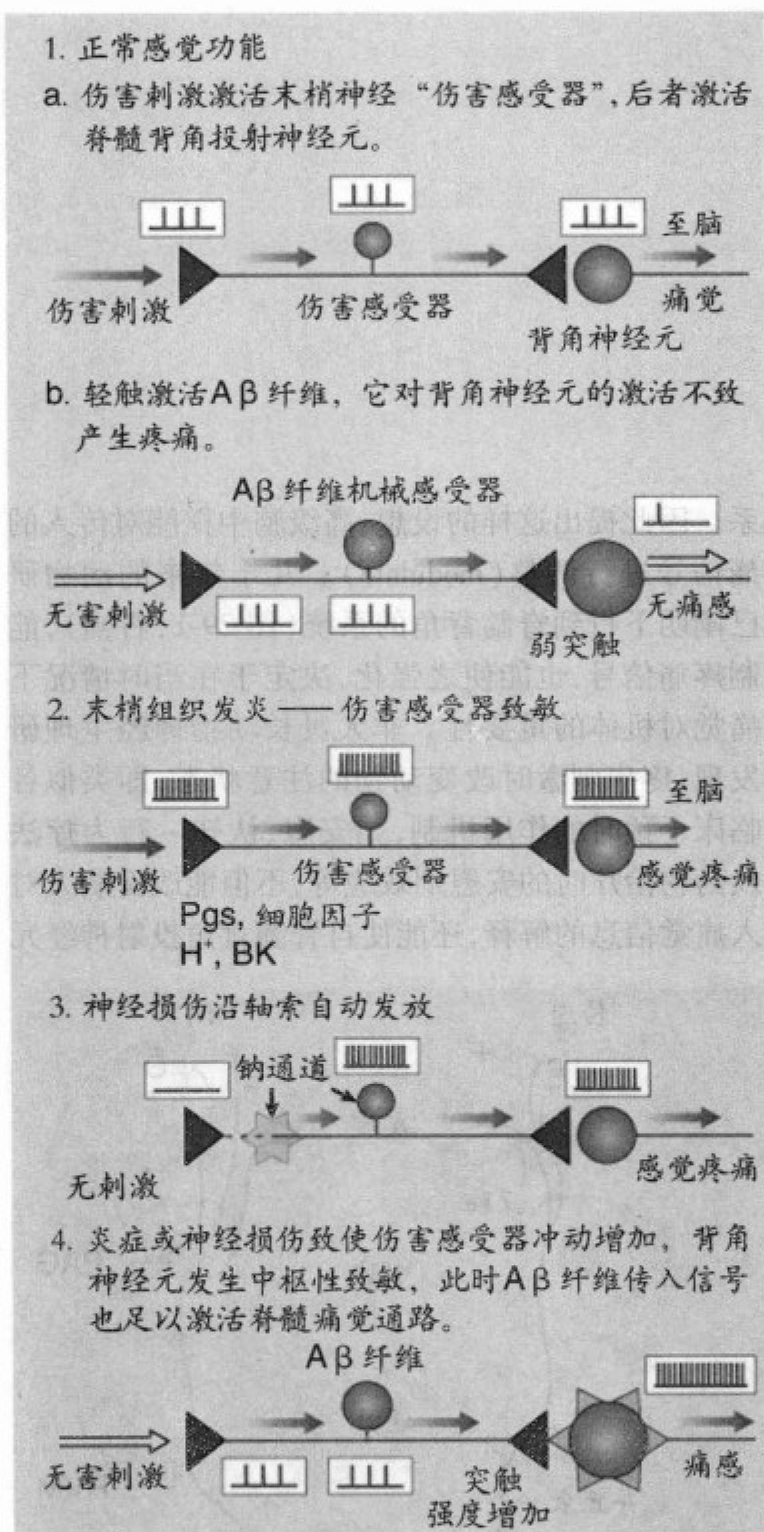


图 29-2 痛觉处理径路的可塑性。详见正文。PG = 前列腺素；BK = 缓激肽。（仿 Woolf CJ, Manion RJ. Neuropathic pain: Etiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet, 1999, 353: 1959 - 1964.）

的疼痛冲动数量明显减少。

疼痛处理通路的可塑性

末梢组织或神经损伤及由此产生的疼痛输入，影响以后的疼痛处理。在未受损伤的状态时（图 29-2），伤害和无害刺激只在伤害感受器和 Aβ 机械感受器（mechanoreceptors）中激起少量冲动。只有伤害刺激引起疼痛。任何种类组织受到损伤后，炎症介质如前列腺素、细胞因子、缓激肽和质子等的释出，使伤害感受器致敏（图 29-2），因此轻轻触及这些纤维，也能激起冲动，有害刺激引发的冲动发放频率则比过去更高。神经受到损伤时，修复或再生处新的钠通道将引起自发性放电，因而可能在无末梢刺激的情况下，出现持续或发作性疼痛。有时损伤处的肾上腺素能受体（adrenoreceptors）被局部交感神经释放的去甲肾上腺素或循环中儿茶酚胺激活而引起疼痛（图 92-2）。损伤的神经或组织倾泻的疼痛冲动，可使中枢神经元致敏（图 29-2），因此由 Aβ 纤维发送的轻触信号也能激起中枢性放电，引起疼痛。

从动物中还已发现其他机制，可以解释何以轻触也能产生疼痛。组织损伤后 1 日或更长时间，Aβ 机械感受器可能开始制造一种神经递质 P 物质，本来是局限在痛觉信号传递纤维的，此时激发中枢痛觉投射神经元。神经损伤后，正常在脊髓深层形成突触以处理轻触觉的机械感受器，可能长出新芽，而在脊髓背侧浅层的疼痛投射神经元上形成突触。

疼痛症状的诊断意义

近端肢体、躯干和脏器对少数脊神经元的输入有大量重合

病人对这些部位发生的疼痛感受，很多可能是相似的。由图 29-3 可见心脏、食管和胸壁及左肩深部组织的伤害感受器，可能是在脊髓背角同一神经元形成突触的。因此心脏（缺血）或食管（遇酸）的有害化学刺激，可能被描述为左肩和臂近端及胸部疼痛，而左胸壁炎症则可能被感受为深部脏器痛和局部筋骨痛。常常有这种情形：胸壁或食管发炎的病人以突发性剧烈胸痛而来就医，所述情况与心肌梗死无异，故须住院，直到通过心电图检查（心电表现稳定）、心脏生物标志物测定和其他检查，心肌缺血才被排除（第 46 章，第 48 章）。现在有证据提示有些人食管下端小片区域被酸刺激后，更易向分布广泛的胸腔脏器痛觉输入，发生中枢性致敏。这种生理特征，在曾以胸痛住院以后心脏检查阴性的病人中，似甚常见。有害刺激间的类似相互作用，也可见于盆腔疾病时。慢性肾结石妇女中，因绞痛发作剧烈而需住院的情况，更易发生在痛经将临时。感觉研究已证明对肌纤维的

刺激致敏化,而这些肌纤维的输入信号是与子宫和肾性疼痛进入同一脊髓节段。

另一个反映身体近端部分可能牵涉到肢体其他部位的现象,也是人们熟知的:脊椎骨和软组织病变的疼痛,常牵涉到臀部,而髋部病变的疼痛又常牵涉至膝。图29-4是向正常志愿者的胫前肌实验性输注高渗盐水后疼痛的发生时间和部位。受试者指示的局部疼痛靠近胫骨上端注射处,但也牵涉到踝部上方(图29-4A)。肌肉局部疼痛立即开始(图29-4B),放散痛则是20秒钟后才出现。这个时间过程是不支持图29-3表示的牵涉痛的简单"会聚性输入"模型。按此模型,应该是在感到局部痛时、牵涉痛也随即出现。迟延出现提示还有另一机制介入(如痛觉输入从输注盐水到中枢神经元致敏需经20秒钟,致敏后即可由踝部低水平无害性输入所激活)。

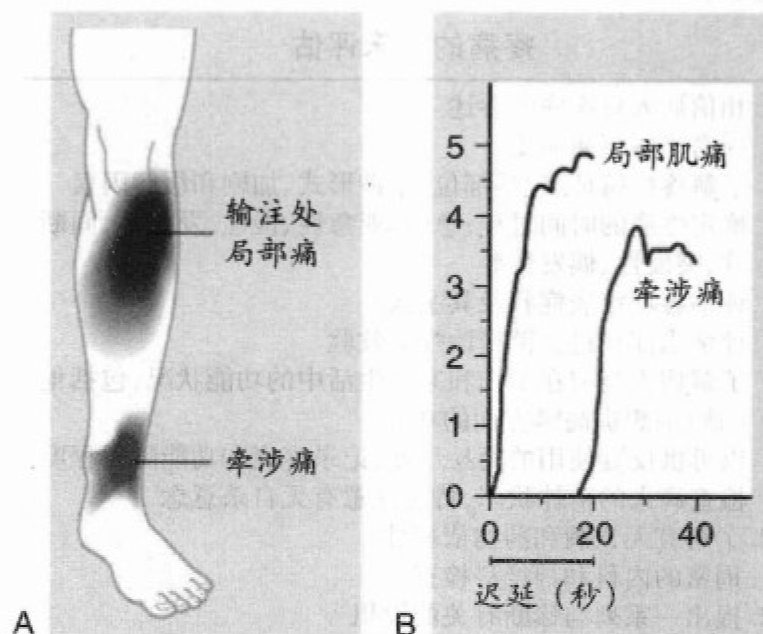


图29-4 阐明牵涉痛发生机制的实验。A,胫上前肌输注高渗盐水,激起局部疼痛和踝区牵涉痛。B,牵涉痛迟延20秒后出现使人想到小腿上、下部输入信号简单会聚以外的解释,因为如果只是如此,牵涉痛应该也是立即发生的。实验者提出的设想是脊神经元在最初20秒中发生了致敏化,因而产生了像远端肌肉损伤时那样形式的信号发放。(由Graven-Nielsen T, Arendt Nelson L, Svensson P, et al. Stimulus-response functions in areas with experimentally induced referred muscle pain—a psychophysical study. Brain Res, 1997, 744:121 - 128. 惠允复制。1997年版权属Elseview Science.)

对疼痛治疗的意义

有关新镇痛剂有效范围的重要知识,大多只有在该药被核准应用后才能获得。开发时的研究一般都只限于几种疼痛类型(最常见的是手术后痛和骨关节炎痛),但临床所见不同类型的疼痛,其发生机制可能也是不同的。P物质受体拮抗剂在手术后痛中应用的随机试验证明收效甚微或无,但是这些研究大多是在组织损伤后立即进行的,而现知伤后1日后,还有新的神经元表达P物质。当P物质拮抗剂以非

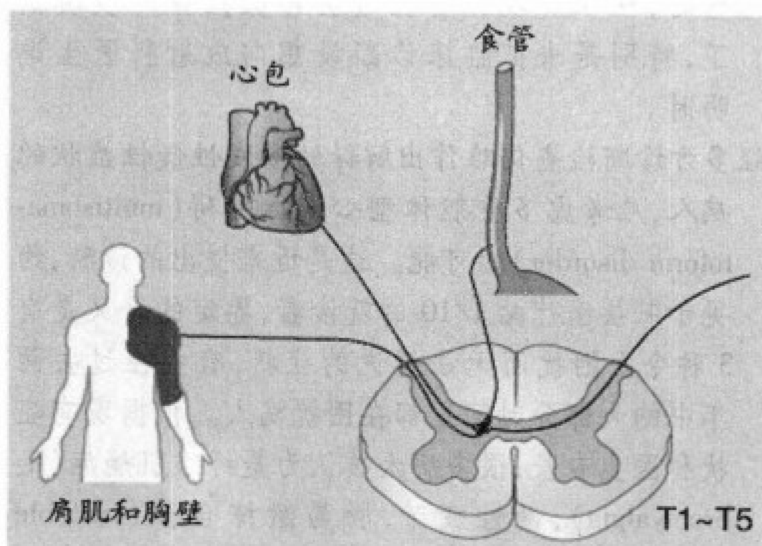


图29-3 不同组织的输入信号在脊髓胸段疼痛投射神经元会聚。这种神经解剖的重合,可以解释何以脏器、躯干和肢体近端的疼痛症状很难明确其源出何处组织。(仿 Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. Annu Rev Physiol, 1999, 61:143 - 167. 获准由 Anual Review of Physiology, Volume 61 引用和复制, 1999年版权属 Annual Reviews. www.annualreviews.org.)

疼痛适应证投放市场时,机敏的医生把它们试用于多种慢性疼痛性病变,从而可能开拓出新的镇痛领域。这类珍稀案例报道,使得人们对已作为神经损伤痛一线治疗药的抗惊厥剂加巴喷丁(gabapentin),进行了正规评估。

图29-1到29-4表示的疼痛机制,也有助于治疗选择。由于疼痛冲动的短暂倾泻,可能造成持续数日的中枢性致敏,因此以持续释放或代谢缓慢的抗炎药对末梢冲动发放进行长效抑制,可能是合理的。联合疗法能作用于疼痛机制上的不同部位。抗炎药和局部麻醉剂主要是阻断末梢致敏,而阿片类的最大作用是在中枢性脊髓突触(当然阿片类和非类固醇抗炎药〈NSAIDs〉也有末梢和中枢性作用)。加巴喷丁能使中枢致敏化减低。三环抗抑郁剂(TCA)和曲马多(tramadol)阻断脊髓突触对去甲肾上腺素和5-羟色胺的重摄,可使下行性疼痛抑制系统增强。

表 29-1

疼痛的临床评估

1. 相信病人对疼痛的诉述
2. 周密了解疼痛病史
3. 了解疼痛特征，包括部位、牵涉形式、加剧和缓解因素
4. 确定疼痛的时间过程：急性、亚急性、慢性、发作性、间断性、突发性、偶发性等
5. 评估各项疼痛症状及其主次
6. 评估当前和过去镇痛治疗的效验
7. 了解病人当前在工作和家庭生活中的功能状况，包括他（她）最想提高哪方面的功能
8. 以可供反复使用的简易尺度，记录疼痛和功能障碍程度
9. 检查病人的精神状态，特别注意有无自杀意念
10. 了解有无饮酒和药物依赖性
11. 周密的内科和神经科检查
12. 提出一系列与诊断有关的设想
13. 开出适当诊断性检查技术，亲自了解检查结果
14. 虽经充分诊断检查仍无法作出解释的有多种慢性症状病人，应考虑多重躯体型心因性障碍的可能
15. 根据病人情况，提出诊断和治疗方案
16. 提供从检查到治疗的连续服务，达到最高治疗效果，减轻病人的焦虑心态
17. 复查病人对疼痛治疗的效应
18. 对晚期病人，应就疼痛及其他症状的处理，商讨“预留嘱托”（advance directives）

仿 Foley KM. Pain. In Goldman L, Benntt C (eds). Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p 104.

疼痛病人的治疗方法

疼痛病人的主要诊疗原则见表 29-1。

相信病人对疼痛的诉述。虽然作了几十年的努力，但仍无神经生理及化学试验，可用来检测病人个人的疼痛感受。迄今最被看好的技术——功能性脑影像检查，也只对急性疼痛提供大致相关的报告，用于慢性疼痛则是令人失望的。愁眉苦脸、跛行、心率加速等客观表现，虽能反映病人疼痛感受，但由重大组织结构性损害引起的慢性疼痛时，这些表现常不存在。医生可以先承认病人对疼痛的诉述，再来认识它的病因。但是承认病人的疼痛现实，并不表明一定要给予强烈的阿片类或其他特定类型的治疗。

明确疼痛的时间过程。疼痛发生情况和快慢，不仅关系诊断，对治疗选择亦有启示，作用起始和持续时间应与疼痛的实际病因相关。

评估过去和当前镇痛治疗的收效。过去每次治疗所用剂量和时间皆须记录。对特定症候的最佳药物和最适剂量，可使低剂量短期试验控制不佳的病人收到良好的效果。

以可供重复使用的简明方法记录疼痛和功能障碍程度。对很多疾病所作大量研究证明，以把疼痛程度分为 0～10 级，记录缓解情况，是敏感而切实可行的。与疼痛相关的功能障碍可以下法评估：病人对重要活动的选择，或请病人评说疼痛对某些情况的干扰程度（0～10 级），如全身活动，心情，步行，工作与他人关系，睡眠，生活休闲等。

评估病人的精神状态。慢性疼痛病人常有抑郁和焦虑性障碍而不为人所知。如果问到这些，病人会立即说出，而这些情感障碍也是可以立即矫治的。是否存在自杀意念以及疼痛对病人性生活的影响，也应关注。了解病人如何面对疼痛，是什么使他们能以坚持下来，也常有帮助，因为从中可以看出支持力量的源泉，也是医生用药时可以依托的。

提出一系列以诊断为基础的设想。由于疼痛可能是疼痛所在部位的病变引起的，也可能是从其他部位牵涉来的，因此列出疼痛起源部位的一切可能病变，可能是有帮助的，特别是当疼痛治疗无效时。转移癌病人的持续性肋骨痛，虽对肋骨损害进行放射治疗终亦效鲜，应想到胸部硬膜外肿瘤所致牵涉痛的可能，而此瘤是可由影像检查发现并予治疗的。对损害的所有可能部位，应列出该处各种常见病变，认真考虑。

亲自复习诊断检查资料。在对疼痛诊断难题进行复查时，往往发现损害在过去影像检查时被疏漏了，特别是未把临床诊断设想向放射科医生说明时。

虽经多方诊断检查仍难作出解释的多发性慢性症状的病人，应考虑多重躯体型心因性障碍（multisomatoform disorder）的可能。这是近来提出的诊断，约见于基层医疗站 1/10 的就诊者，界定的含义是有 3 种令人困扰而无法解说的症状，有些在过去两年中的大部分时间里都在困扰病人。根据现有症状和医生专长，很多病人被认为是纤维肌痛症（fibromyalgia），慢性疲劳，肠易激综合征（irritable bowel syndrome），特发性下背痛，或慢性张力型头痛，但这些病人大多都有多种症状。实验室检查提示中枢神经系统对症状的普遍性强化，在这些病人中是很常见的。发现多重躯体型心因性障碍，应引起医生的警觉，注意追查抑郁或惊恐性障碍（这些病人中甚为常见），给予抗抑郁或认知行

为方面的治疗(可使症状减轻),限制诊断性检查和可能造成危险的药物治疗。

复查病人对疼痛治疗的效应。镇痛治疗的原理简单,但所需剂量和不良反应则相差甚大。治疗成功关键往往就在每日一次电话关问上,并持续到治疗的最佳效果。

疼痛的治疗

掌握镇痛药处方原则,就能收到良好效果(图29-5)。镇痛药有3大类,即传统的**非阿片类镇痛剂**(包括对乙酰氨基酚 NSAIDs、选择性环氧合酶-2〈COX-2〉抑制剂);**阿片类镇痛剂**;**其他镇痛剂**(包括某些抗抑郁剂和抗惊厥剂)。

非阿片类镇痛剂

非阿片类镇痛剂的主要优点是无镇静作用,也没有其他中枢神经系统副作用。除非病人对这些药物禁忌,或已有几种这类药物被证明无效,任何镇痛疗法都应有一种非阿片类药物,即使疼痛甚重须加用一种阿片类药物。对乙酰氨基酚每日剂量最好用到4000 mg;剂量更高,可能造成肝坏死,禁食和大量饮酒的病人,常规用量亦可能如此。对乙酰氨基酚没有非类固醇抗炎药(NSAID)的抗血小板作用及对胃的侵蚀性。NSAIDs 和 COX-2 抑制剂的镇痛作用常优于对乙酰氨基酚(第32章)。

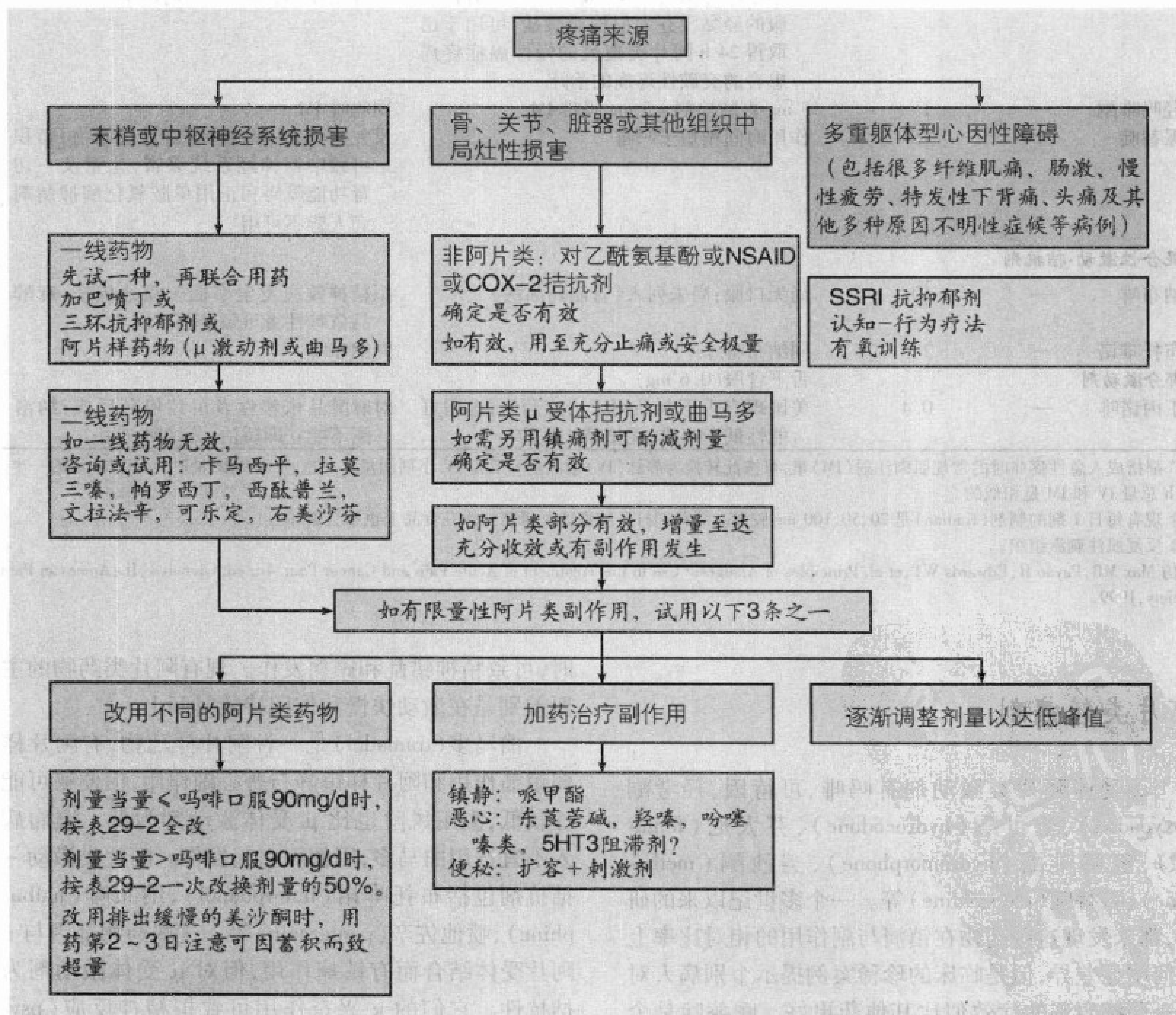


图29-5 疼痛处理步骤。NSAIDs = 非类固醇抗炎药;COX = 环氧合酶;SSRI = 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。

表 29-2

疼痛剧烈时的常用阿片类镇痛剂

药名	同等镇痛剂量(mg)		说明	注意事项和禁忌证
	口服	注射*		
吗啡样激动剂				
吗啡	30	10	阿片类镇痛剂对比标准。缓释制剂(MS Contin,Oramorph SR,或非专利名硫酸吗啡ER)释药8~12 h。近来又有每日一次的缓释剂(Kadian)†	所有阿片类药物皆须注意病人有无呼吸障碍,支气管哮喘,颅内压增高,肝衰竭
氢吗啡酮	7.5	1.5	作用持续时间稍短于吗啡	
羟考酮	20	—	8~12 h缓释制剂(OxyContin)	
美沙酮	20急性 2~4长期	10急性 2~4长期	口服效佳,血浆半衰期长(24~36 h)	反复用药可致蓄积,须减量和减少用药次数,特别是第2~5日
左啡诺	4急性 1长期	2急性 1长期	血浆半衰期长(12~16 h)	第2~3日蓄积
芬太尼	—	0.1	经皮芬太尼(Duragesic)25 μg/h,大致相当于缓释型吗啡45 mg/d。现已有供口服的经黏膜芬太尼柠檬酸盐,可用于已取得24 h阿片类覆盖的慢性癌症疼痛患者的突破性疼痛的治疗	由于皮肤贮存作用,激动推迟12 h,补偿经皮贴剂;发热增加剂量率
羟吗啡酮	—	1	5 mg直肠栓剂=5 mg吗啡IM	同吗啡IM
哌替啶	300	75	作用时间稍短于吗啡	反复用药去甲哌替啶(毒性代谢物)蓄积可致中枢神经系统兴奋,儿童及一切肾功能障碍和正用单胺氧化酶抑制剂病人皆不可用‡
混合性激动-拮抗剂				
纳布啡	—	10	尚无口服;尚未列入《管制药品法》	拟精神效应发生率低于喷他佐辛;麻醉品依赖性者可致停药反应
布托啡诺	—	2	同纳布啡	同纳布啡
部分激动剂			舌下含服(0.6 mg)	
丁丙诺啡	—	0.4	美国现有舌下制品用于治疗药瘾;滥用可能性低于吗啡;无拟精神效应	对麻醉品依赖性者可致停药反应;纳洛酮不能立即矫治;分娩时勿用

* 都指成人急性疼痛时的常规肌肉注射(IM)量,可按此转换为静脉(IV)输注量和反复IV小剂团量。一次性IV剂团量时,可用IM量的一半。24 h总量IV和IM是相似的。

† 现有每日1剂的制剂(Kadian)是20、50、100 mg胶囊。缓释剂打开胶囊像苹果酱样撒在食品上也不会破坏。

‡ 反复肌注刺激组织。

仿 Max MB, Payne R, Edwards WT, et al. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 4th ed. Glenview, IL: American Pain Society, 1999.

阿片类镇痛剂

μ受体阿片类激动剂有吗啡、可待因、羟考酮(oxycodon)、氢可酮(hydrocodone)、芬太尼(fentanyl)、氢吗啡酮(hydromorphone)、美沙酮(methadone)、哌替啶(meperidine)等。一个多世纪以来的研究,都未发现这些药物在镇痛与副作用的相对比率上有何明显差异,但是临床的珍稀案例提示个别病人对某一药物表现的疗效似比其他药更好。哌替啶是个例外,它有一种毒性代谢物,用药数日后,即可蓄积体内,引起肌阵挛性焦虑(myoclonus anxiety),剂量更大时,可致精神错乱和癫痫发作。现有阿片类药物的主要差别是在激动快慢和作用持续时间上。

曲马多(tramadol)是一种阿片样药物,有阿片样弱镇痛作用和阿片样镇静与恶心副作用,但便秘可能性较低,滥用风险也比μ受体激动剂为低。癫痫病人不宜选用曲马多,因偶可引起发作。阿片类激动-拮抗剂包括布托啡诺(hutorphanol)、纳布啡(nalbuphine)、喷他佐辛(pentazocin)等。这些药物都因与κ阿片受体结合而有镇痛作用,但对μ受体激动剂为拮抗性。它们的κ兴奋作用可致拟精神反应(psychotomimetic reactions),而对μ受体的阻断,又可使已用强μ激动剂病人发生停药症状。除了发生呼吸

抑制的风险可能较低,调节控制较小外,并无确切证据证明激动-拮抗剂比μ激动剂为优。丁丙诺啡(buprenorphine)对μ受体为部分激动剂,不引起拟精神反应,但还很少有研究涉及它与完全μ激动剂的直接对比。

初用阿片类的急性疼痛病人比已长期应用阿片类治疗者对呼吸抑制易感得多,故须给予更严密的监护。具体病人应如何用药,表29-2和下述原则当有助益:

1. **因人制宜考虑用药途径、剂量和方案**

a. 用药途径

(1) **口服(PO)**:口服方便,故常以此法给药为宜。不能吞咽片剂的病人,现在很多阿片类药物都有悬液。口服后1.5~2小时药效达到高峰。如副作用轻微,首剂2小时后,可安全服用第2剂。但对疼痛波动迅速的病例,须待这样长的时间用药可能成为缺点。

(2) **肌肉注射(IM)**:虽仍常用,但因注射时疼痛,肌肉吸收波动很大,须待30~60分钟才能达到高峰作用,药效下降也比口服时更快等缺陷,令人失望。

(3) **静脉(IV)推注**:此法用药激动最快,剂量调整精确。到达高峰作用时间视药物的脂溶性而定,芬太尼1~5分钟,吗啡则需15~30分钟。吗啡虽是治疗心肌梗死和其他急性综合征的传统药物,但它向脑透入慢,可使镇痛作用出现迟后,可能造成1~2小时后的相对超量。对急性疼痛的起始治疗,很多专家是用表29-2中第二栏的半量。作用持续时间比肌肉注射时短。如在到达预期的高峰效应时,疼痛仍剧而副作用甚微,可再给一剂静脉推注。消除半衰期长的阿片类如美沙酮、左啡诺,不宜用于阿片类的快速调整,因如剂量使用过大,将在很多小时内持续在高水平上。

(4) **静脉输注**:静脉持续输注可使血水平稳定,应能收到最佳镇痛效果,而副作用最少。亦可改由皮下输注,稳态时亦可达到同等血药水平。但皮下注射显效和消失慢,高峰效应也比静脉推注时低。

(5) **IV,病人自控镇痛**:治疗急性剧痛的一种广泛运用的有效方法,通过对IV推注的精密调整,使病人得到暂时舒适,即启动病人自控镇痛机。通常病人触发的吗啡剂团量是每5~10分钟0.5~2 mg。

(6) **经皮给药**:芬太尼已有经皮药物发送系统,无需泵和针头,即可保持稳定的阿片类输注。有几项研究提示经皮给药可使便秘减轻,从而避免阿片类在肠中的局部缓慢效应。初用贴剂镇痛作用滞后12~24小时,因为阿片类须向皮下脂肪转移,贴剂揭除后,补偿24小时。发热>39℃或用局部加热垫,吸收加速,可致超量。

(7) **经黏黏口服制剂**:柠檬酸芬太尼口服,迅速为口腔黏膜吸收,激动之快,可与吗啡IV相当。

(8) **直肠栓剂**:氢吗啡酮(hydromorphone)、羟吗啡酮(oxymorphone)和吗啡都已有栓剂,吸收良好,但美国由于病人习惯,很少选用。

b. **镇痛剂最佳剂量个体差异很大**。研究证明:止痛所需阿片类剂量,相差甚大,即使是因同样外科损害而初用阿片类药物的病人间。拟定治疗方案和开出医嘱时,须有必要时补充剂量或减量的说明。

c. **每一镇痛剂都要通过逐渐增量至有副作用出现的充分试用,才能改用另一药物。**

2. **如一天中大部分时间都感疼痛,即须全天24小时用药**。临床医生常以对乙酰氨基酚或一NSAID与小量可待因、氢可酮或羟考酮联合用药开始止痛治疗。术后单剂止痛研究提示以下剂量的镇痛功效相似:可待因60 mg,氢可酮10 mg,羟考酮7 mg,曲马多50 mg,右丙氧芬100 mg。告诫病人对非阿片类药物,也不能超越安全用量极限,特别是对乙酰氨基酚每日总量4000 mg的界限。如疼痛过重,这些中等剂量的阿片类已不能收效,可以表29-2中即释型制剂开始治疗。

如以速效阿片类制剂摸索到24小时作用所需最适剂量,即可按24小时用药计划应用镇痛剂,以提高止痛效果,副作用也较少。在规定用药时间以外,必要时另补阿片类剂量的医嘱也不可少。

要特别提及美沙酮,本品由于价值低廉,作用时间长,因而成为不能承受缓释型阿片制剂高昂费用时的首选阿片类药物。美沙酮消除半衰期24小时甚至更长,故如以固定剂量持续用药,有可能发生蓄积,而在用药第2~4日超量。合理的做法是最初3~7日,按实际需要决定美沙酮剂量。多

数病人此时都能进入稳定水平。再按病人反映的作用持续时间,确定24小时止痛方案。用药间隔4~12小时不等。

3. **改用另一阿片类或另一给药途径时,先按表29-2所示镇痛当量估计所需药量,再按临床情况和所用具体药物酌为调整**。已接受中至大量阿片类治疗的病人,改用另一阿片类药物,可能是比较棘手的。必须考虑到个体差异很大,吸收和代谢的时间过程不尽相同,疼痛情况的预期过程,以及阿片类药物相互间发生不完全交叉耐受性的可能等因素。因此一般主张(图29-5)每次只把原用阿片类剂量的一半改为另一阿片类,因为表29-2所给估计对当前病人来说,可能剂量过大,也可能过小。

4. **预计和治疗阿片类副作用**。镇静、便秘、恶心、瘙痒和呼吸抑制,都是阿片类药物的常见副作用,可调整用药剂量以降低血药浓度或使其更为稳定,或换用另一阿片类药物,或针对不良效应进行矫治。加用一种兴奋剂如咖啡因、右苯丙胺(dextroamphetamine)(2.5~10 mg 口服)或哌甲酯(methylphenidate)(5~10 mg 口服)。预防便秘可用便软化剂和增加肠蠕动的药物。适用方案如多库酯钠(dioctyl sodium sulfosuccinate)每日100~300 mg,加番泻叶(senna)2~6片每日2次;缓泻栓剂;或乳果糖(lactulose)。与阿片类有关的恶心呕吐,用药数日后常能消失,但亦可用经皮贴剂东莨菪碱、羟嗪(hydroxyzine)或吩噻嗪类止吐药。

   虽然长期阿片类治疗病人中,很少发生呼吸抑制,即使是在剂量增加时;但对疼痛剧烈初治即需大剂量阿片类的病人,则仍有此风险。疼痛解除后,患者即可入睡,阿片类抑制作用,很大程度上即出于此,因为气道可被舌封闭。这类病例应加兴奋剂使其保持清醒。长期应用阿片类治疗的病人,如需以阿片类拮抗剂矫治呼吸抑制或昏迷,医生必须警惕:这些病人对拮抗剂是极为敏感的。故常以小剂量纳洛酮(naloxone)开始(如0.4 mg安瓿每2分钟静脉注射1/20)。

5. **仔细权衡利弊并对其他疗法认真考量后,再为非癌疼痛安排长期阿片类治疗**。大量病例资料提示:很多慢性癌症疼痛的病人,都能受惠于长期阿片类治疗。病人常对阿片类副作用发生耐受性(便秘除外),而不失其镇痛效果。疼痛专家随访10年以上的典型病例系列中,有可能发生滥用行为的,只占5%~10%(最常见的情况是自行增量),但在与病人再次交谈后,一般都能解决。相对于其他大多数药物而言,阿片类对重大脏器毒性显然要少,但促性腺功能减低可能为一例外,有时须以雌激素或睾酮进行补偿(第30章)。外科疼痛专家提出:应用阿片类已使一些因慢性疼痛而需手术处理的病例减少。很多内科专业社团和联邦与州的药管部门都强调:非癌性疼痛长期应用阿片类是合理的内科选择。

   非癌性疼痛持续2月以上的阿片类治疗,尚无对照试验见到,非癌性疼痛病人开予阿片类药物的增多,可能带来新的问题,包括对阿片类的滥用和自娱。表29-3总结的正确用药准则,是美国各州医学会联合会提出的。

   单由药物治疗很少能使疼痛完全解除。大多数疼痛科医师都认为:最好的止痛效果可能是由镇痛治疗加身心康复疗法共同达成的。

其他镇痛剂

神经损害的一线药物

系统考察为不同神经病性疼痛综合征进行的1~2月临床试验,提示3类药物的作用是相似的,即阿片类(μ激动剂和曲马多),TCA,加巴喷丁。它们

表 29-3

以管制药治疗非癌性疼痛的原则*

1. 采写完整病史和体检,包括疼痛性质和程度,现有和过去疼痛治疗,疼痛对身心功能的影响,有无吸食毒品史。明确一种以上已知须用控制药的临床指征
2. 记录能决定治疗成功的目标,如疼痛缓解,身心功能改善,指出是否还须进一步诊断检查或治疗
3. 与病人或他指定的人讨论应用控制药的风险和效益。应尽量让病人从一位医生处开取控制药物,并从一家药房取药。如认为病人存在滥用的可能性很大,考虑留下一份说明病人应负责任的承诺书,包括必要时进行尿或血水平筛检,开取处方的数量和频度,可能中止药物治疗的情况(如违背承诺时)
4. 复习治疗过程,再次推敲疼痛病因,间隔多长时间作一次这样的复查,视病人具体情况酌定,如虽经药物调整仍未达到治疗目的,应考虑治疗是否适当。注意病人在用药和其他治疗计划上是否充分合作
5. 必要时安排其他检查和治疗。有滥用控制药史或同时伴有心理障碍者,考虑心理学家及毒品专家会诊
6. 及时作好记录,说明治疗过程中1~5分是如何评定的
7. 按州和联邦控制药管理条例执行

*摘自州医学会联合会,1998。准则全文及其他有关州和美国联邦阿片类药物管理政策方面的信息,见威斯康星大学疼痛和政策组网站:http://www.medsch.wisc.edu/painpolicy/。

都能使疼痛得到有临床意义的缓解,即指每2~3位病人中即有1人的疼痛减轻50%,超过安慰剂治疗。❶顽固性疼痛口服更大剂量阿片类药物,可使疗效提高。❷TCA类中,可能以去甲替林和丙咪嗪的效益与副作用比最佳。阿米替林疗效相等,但有镇静作用,故宜限于睡眠不良的病人,睡前服用。地昔帕明可能功效稍差,但镇静作用也最小。特异性5-羟色胺重摄抑制剂作用似逊于第一代TCA。治疗疼痛时,TCA应由小剂量开始(睡前一剂,10~25 mg),以后视耐受情况,每周以同量增加一次。有限的剂量-效应资料提示:每日平均剂量以125~150 mg为优,但由于代谢TCA的细胞色素P450 2D6同工酶的个体差异,有些病人需要的远高于此,有些则远低于此。副作用有镇静;体位性低血压;体重增加;以及抗胆碱能效应如口干、便秘、排尿等待等。由于在心肌缺血时TCA有奎尼丁样促心律失常作用,故疑有冠心病者禁用。

加巴喷丁对神经病性疼痛的作用,与TCA及阿片类相似,但比TCA更安全,因为它们没有心血管作用和药物相互作用。治疗由100~300 mg开始,睡前1剂,以后每日3次,逐渐调整至每日1800~3600 mg,这是随机试验时已证明有效的剂量。副作用有嗜睡、头晕、末梢水肿等。肾功能障碍者必须减量。

神经损害所致疼痛的二线药物

二线药物有拉莫三嗪(lamotrigine)(用药须慎,因偶可合并Stevens-Johnson综合征)、卡马西平、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和文拉法辛(venlafaxine)、可乐定(硬膜外或系统应用)以及大剂量右美沙芬等。

癌症疼痛的二线药物

大剂量类固醇可使很多肿瘤暂时皱缩,故可有助于神经或脊髓癌性浸润时顽固性疼痛的减轻。但迅速撤出类固醇,可使疼痛加剧。帕米磷酸及其他二碳磷酸盐和锶-89能使骨转移所致疼痛减轻。

物理疗法

恢复躯体功能,是疼痛治疗的重要目标。如因疼痛使躯体活动受限,则神经阻滞或以增量镇痛剂覆盖,可能尤具宏效。软组织疼痛"触发点"(trigger points)注射局部麻醉剂或盐水,可能有效,但对照研究还很少见到。

认知和行为疗法

认知-行为疗法(cognitive-behavioral therapy)包括应对技能训练和思维、感情与行为的改变,能提高功能,减少由疼痛造成的不便。有些病人可能会运用放松、生物反馈、沉思、想象或自我催眠等法以减低肌肉张力和情绪激发(emotional arousal),提高对疼痛的耐受性(第34章)。有经验的临床医师有时与家属共同工作,鼓励病人增加活动,克服惜痛怕动的自然倾向。

神经阻滞、脊髓输注和神经外科治疗

麻醉剂和神经外科技术有时对顽固性疼痛甚有助益(第427章)。神经阻滞则甚受限,因为多数神经里,运动、轻触觉和位置觉纤维都是与痛觉纤维相伴的。局部麻醉剂和乙醇或苯酚的永久性神经破坏法虽可使疼痛被阻断,但运动缺失则是难以接受的。但是暂时性神经阻滞有时也能成为理疗的窗口,还可能由此取得永久性止痛效果。选择性交感神经阻滞可能有助于某些疼痛症候的解除,如反射性交感性营养不良、复杂性区域性疼痛综合征Ⅰ型及Ⅱ型(第427章)。腹腔丛注射阻断该节传人纤维,可为胰和横结肠选择性止痛。

硬膜外或鞘内输注阿片类和局部麻醉剂,能解除中胸以下疼痛,而由脑介导的副作用则较系统应用阿片时为少。脊髓电刺激激活内源性疼痛调制系统用于门诊病人,已证明对复合性区域性疼痛综合征有中等效果。

破坏性神经外科技术如脊髓前侧柱切断术(anterolateral cordotomy)、破坏背根进人区、脊髓中线切开术(midline myelotomy)、乙醇破坏神经根等,自阿片类系统和硬膜外广泛应用以来,已很少见。但三叉神经痛例外,神经手术仍为重要治疗选项(第428章)。像任何大手术一样,只要由常做这类手术的专家主持,应能获得最大效益而并发症则大为减少。

末期病变的疼痛处理

癌症和其他疾病的最终数周,疼痛可趋严重(第2章,第3章)。应及早与专家商讨,为这种可能恶化

作好准备。医师不要拒绝患者对阿片类镇痛剂的要求，而应按需尽量满足，即使这样做有可能由于剂量大增而使呼吸变慢，使病人提早数小时（偶达数日）死亡（第3章）。行政管理部位、医学社团和伦理学家在他们的书面文件中都一致认为：在这种情况下，止痛就是主要关注焦点，即使由此产生的副作用会加速病人的死亡，也是无可指责的。个别病人对阿片类的耐受性已达到无效的程度。当吗啡剂量已达每小时数百毫克以上时，吗啡输注可能引起兴奋或癫痫发作，须改用其他阿片类药物。如阿片类、NSAIDs、局部麻醉剂和其他处置皆已无效，改以巴比妥盐、苯二氮䓬类、丙泊酚（propofol）或其他麻醉剂，可能使病人的最后数小时比较舒适。

今后展望

很多新镇痛剂尚在临床早期开发中，长期应用阿片类治疗非癌性疼痛的利弊得失，也将为今后研究所澄清。今后最可能取得进步的，也许是传统疼痛研究领域以外的内外科专家，他们正在检验现有疼痛生理和治疗理论。

A 级论证文献

❶Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized placebo-controlled trial. Neurology, 2002, 59: 1015 - 1021.
阿片类与抗抑郁剂治疗疱疹后神经痛的随机安慰剂对照比较试验。

❷Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. N Engl J Med, 2003, 348: 1223 - 1232.
阿片类口服治疗慢性末梢和中枢性神经病性疼痛。

推荐阅读

Federation of State Medical Boards of the United States, Inc: Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain.
美国州医学会联合会关于控制类药物治疗疼痛的准则，以此判断以阿片类治疗非癌性疼痛是否仍在常规医疗范围内；参见 http://www.medsch.wisc.edu/painpolicy/model.htm

Kroenle K, Laine C (eds). Investigating symptoms: Frontiers in primary care research. Ann Intern Med, 2001, 134(9Pt 2): 801 - 930.
有关基层医疗中原因不明性疼痛及其他症状当前研究状态的座谈会。

Max MB, Lynn J (eds). Symptom Research: Methods and Opportunities.
有关疼痛、恶心、疲劳、便秘、食欲不振、呼吸困难及其他常见症状的临床研究，以网上现实数据库为基础的互动式教科书，http://symptomresearch.nih.gov.

Max MB, Payne R, Edwards WT, et al. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain, 4th ed. Glenview IL: American Pain Society, 1999.
有关急性疼痛和癌症疼痛治疗的袖珍手册，可补本章论述之不足。

（王贤才 译；冯世良 校）

第30章

药物滥用和依赖性

Jeffrey H. Samet

药物滥用(drug abuse)由于几种情况的发生而成为医学中的一个突出问题:美国每年以此而被拘捕的人在百万以上;毒品注射已成为感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的主要传播风险;1995年为此支付的费用,高达1100亿美元。上月至少用过1次违禁药的12岁以上的美国人约1500万,被列为药物依赖性的约350万。药物滥用引起的并发症虽以感染性病变为主,但可涉及不同脏器系统,从可卡因相关的心律失常到致幻剂(hallucinogens)的神经精神效应。

定义

药物(毒品)"依赖性"(dependence)和药物"滥用"("abuse")有特定的临床含义(表30-1)。"依赖性"是更重的障碍,除精神症候外,还常伴有生理改变。**耐受性**(tolerance)和**戒断(脱瘾**,withdrawal)是药物依赖性的主要生理症候。耐受性的定义是需要更多药品才能达到中毒或所求效果,或表现为持续应用同样剂量的药物而产生的效应则渐减低。戒断表现为突然停药时的典型综合征,但如给予该药或近似药即可缓解或不致发生。评估依赖性的其他标准与以下情况有关:用药方式(即用药剂量较大,或时间比预期更长);对日常生活影响(即以大量时间用于获取、服用该药或由该药恢复,并为此而减少社会、职业或娱乐时间);服用该药的精神性需要(即虽已发现会造成不良后果,仍要服用,对该药持续不已的要求,或不能自控地要求服用)等。

诊断药品的滥用或吸毒,须有反复应用该物12个月以上历史,并已发生不良后果(如在单位、学校或在家不能完成主要职责;法律问题;人际纠纷不断等),或已使患者身体处于高风险的有害状态。药癖(addiction)则是以对药品的强迫性寻求和服用为特征的慢性复发性疾病。

偶然吸毒或"试验吸毒"的危害程度很难作出定量评估,对服用违禁药品未达上述滥用(吸毒)后果的情况,尚未作过规范界定。但是担心发展成滥用或依赖性,服用可卡因之类任何一种药物时可能引起的发病率,吸毒有关的犯罪,以及在药物影响下可能出现的高风险行为等,都是开出这类药物处方时应该反复思量的。

病因

因实验性应用某种违禁药而发展至药物滥用的情况只是少数。可使情况发展至依赖性和滥用程度的辅助因素,仍未完全澄清。遗传易感性、吸食该药的社会影响以及同时存在的精神障碍等,对以后是否会发生问题,都被认为有重要影响。双生研究提示:遗传因素在对药物效应的正面和负面感受上是有作

表30-1

药物依赖性和滥用(吸毒)的诊断条件

依赖性(≥3条)	滥用(≥1条 已历时12个月以上)
1. 耐受性 2. 戒断反应 3. 常以更大剂量服药,用药时间也比要求时间为长 4. 一直想要戒断或控制使用,或有过失败经历 5. 为获得该药或由其作用中恢复过来而付出大量时间 6. 为吸食此药而放弃或减少重要社交、职务或娱乐时间 7. 明知吸食该药可能引起持续或复发性身心问题或使之加剧,但仍不能自已,继续用药	1. 反复吸食已不能完成单位、学校或家中的主要职责 2. 反复吸食已对身体产生有害影响 3. 反复发生与吸毒相关的法律问题 4. 已因毒品影响引起持续或复发性社会或人际问题或使之更为加剧,而仍然持续吸食 5. 不符合诊断依赖性的任何条件

用的。社会背景在药物滥用的发生和表现上,影响极为重要。如从越战回国老兵中吸食海洛因的,比美国街头吸食者较易治疗,部分是由于他们成瘾的环境与回国后面对的情况,已经没有什么共同处。同时存在的精神障碍,特别是抑郁和躁狂性病变,对药物滥用的发生和由此可能造成的后果,似有重要影响。

药物滥用:海洛因及其他阿片类

分类

阿片类药物包括天然产生的生物碱(罂粟属植物罂粟〈*Papaver somniferum*〉衍生的阿片类)、半合成物(化学结构不同的生物碱)和合成物等,都是强效镇痛剂,并能产生强烈欣快感,伴有恶心、嗜睡、瞳孔缩小,呼吸、脉搏和血压等减低。阿片类药物的镇静、镇咳和止泻作用亦甚突出。按其对细胞膜上阿片样受体的作用,可分为激动剂(吗啡、海洛因、美沙酮)、部分激动-拮抗剂(丁丙诺芬〈buprenorphine〉)和拮抗剂(纳洛酮〈naloxone〉、纳曲酮〈naltrexone〉)。由于它们都有被滥用的可能,又能以注射途径应用,因此已带来一系列并发症。

历史

从19世纪起,阿片类就在美洲的不同场合,经常应用。医生随意开出这些药,用于疼痛、焦虑、咳嗽和腹泻等症状的治疗。在药店里,阿片类药物也能不受限制地随意购买。

1806年从阿片中分离到一种纯品,命名为“吗啡”,这是由希腊神话中梦之神“玛菲丝”(Morpheus)得名的。19世纪中叶,皮下注射针头问世,使得这种价格低廉并有规范浓度的药物,得以成为极具宏效的止痛和镇静剂用于治疗。并无医疗作用的抽吸阿片,也从19世纪下半期开始兴起。1898年拜尔公司(Bayer Company)推出止咳药海洛因,并用于吗啡药癖的治疗。随着对阿片成癖的危害性认识的不断提高(这已从美国外来移民和国内少数民族中明确表现出来),到1900年,估计美国吸食阿片类的人数已达25万,各州和联邦政府开始采取一系列控制措施,最后在1914年通过《海瑞森麻醉剂法》(Harrison Narcotic Act),使阿片的进口和流通进入法制管理。

尽管在查禁阿片类方面作了很大努力,为瘾君子提供处方药以示关怀的麻醉剂诊所一度大行其道,至此亦被查禁,但在20世纪初期,阿片类流行问题仍然存在。到20世纪20年代,麻醉剂滥用已成为非常突出的地下活动。在60年代美沙酮(methadone)维持疗法推出以前,对麻醉药癖的治疗工作还是很有限的。

流行病学

美国约300万人报道过去用过海洛因,估计81万阿片类依赖性者中,约17万人进入阿片类治疗计划。

每年估计有15万人成为海洛因的新瘾民。增长趋势与1960年代末越南战争相关的流行期间情况相似。新瘾民特点是年轻(72% <26岁)、非注射方式用药(63%)和城市居民为主(89%)。吸食多种毒品的情况越来越多,50%男性和25%女性麻醉药癖者符合酒精依赖性的诊断条件。最常与阿片类同时应用的毒品是烟碱(尼古丁)。

分子生物学作用机制

阿片类是通过3种不同的内源性阿片类肽的特异受体发挥作用的,即脑啡肽(enkephalin)、内啡肽(endorphin)和强啡肽(dynorphin)。中枢神经系统已发现3大类阿片受体,已鉴定到它们的独特选择性和药理学表现,即μ,κ,δ。利用选择性受体拮抗剂,还已从3大类受体中分别发现了亚型,即μ1,μ2,κ1,κ2,κ3,δ1,δ2。μ受体作用与吗啡和海洛因的最突出表现:呼吸抑制、镇痛、欣快和依赖性的发生等相关。估计阿片类肽是以神经递质(neurotransmitters)或神经调质(neuromodulator)而在神经元突触处发挥作用。

临床药理学

海洛因可以静脉或皮下注射,亦可吸、嗅或吞服。注射和吸入途径入脑最快,也最易成瘾。由于街头海洛因纯度已从20世纪60年代的不足5%,提升到20世纪90年代的接近80%,非注射途径用药方式也在增多。海洛因有间断也有规律性应用。间断用药者以后可能不再应用,也可能在1~3年内转为规律吸毒。按海洛因半衰期,规律吸毒者每日须有2~4剂,才能防止戒断症状。

表 30-2

阿片类和可卡因戒断症候

阿片类	
生命体征	心动过速，高血压，发热
中枢神经系统	渴望，不安，失眠，肌肉痉挛，打哈欠，瞳孔缩小
眼，鼻	流泪，鼻溢
皮肤	出汗，立毛
胃肠道	恶心，呕吐，泻
可卡因	
崩溃	抑郁，疲惫
戒断	焦虑，强烈渴望
消除	情感恢复正常，发作性渴望

海洛因的起始效应是一种被描述为“刺激”或“冲动”的强烈欣快感，其强烈和欣快程度可与情欲高潮(orgasm)时的感受相当，持续45秒至数分钟。这种起始效应也可能感受为胃内的翻腾和发热。初次吸食海洛因，可因恶心、呕吐和焦虑而甚为不快，但随着时间的推移，这些影响会渐减轻，顾虑也渐减少。强烈欣快之后，继以中毒性快感，有昏昏欲睡的感觉，呼吸和蠕动都减弱。海洛因对中枢神经系统的可抑制作用明显，特别是在注射用药后。典型表现如镇静、意识蒙眬、视力减低、四肢沉重感、浅睡而梦境逼真、焦虑感减轻等，至少在发生耐受性前是这样。体征方面如瞳孔缩小、心率减慢、血压减低等。海洛因除作用于阿片受体外，还能促使组胺释出，引起瘙痒、巩膜充血和低血压。

就呼吸抑制、镇静、止痛和欣快感等作用而言，很快就能发生高度耐受性。但在瞳孔缩小和便秘方面，几无耐受性可言，因此海洛因瘾者发生急性疼痛性内科病时，尽管瞳孔已小如针尖，仍可诉述镇痛作用不足。阿片类药物中，交叉耐受亦甚常见。

从病人方面来说，戒断海洛因是很令人生畏的，涉及情绪、行为和躯体等方面的诸多症候(表30-2)。不过这些症状虽很难受，却不会危及生命。戒断症状的发生，与海洛因的清除直接相关，约于最后一剂海洛因后4~8小时开始。急性戒断综合征约于36~72小时最为强烈，历时5~7日消失。

除急性戒断综合征外，还有迁延性戒断综合征发生，持续6个月以上。与初期戒断综合征的肾上腺素能功能亢进特征(心动过速、高血压、体温增高、瞳孔缩小和出汗)等相反，此后一段时期里，可以出现行动徐缓、睡眠紊乱和周身不适。停止吸毒多年后，仍可发生对毒品的渴望。了解戒断海洛因的恢复过程，使病人和卫生保健人员对此都有充分思想准备也是很重要的。

临床并发症

海洛因过量所致死亡，在几个国家中都在增多。与阿片类有关的内科并发症，大多是海洛因瘾者注射毒品导致感染性病原体传播引起的(图30-1)。这些内科并发症表现不一，但常非特异性，主要如发热、不适、体重减轻、疼痛、呼吸困难等。内在病因如心内膜炎、蜂窝织炎、HIV病、肝炎、肺炎和各种脓肿等。特异性综合征则与阿片类本身的直接毒性效应有关。

1970年以前报道的静脉吸毒所致感染性并发症



图30-1 注射毒品常会形成这样的外观，它是由于上臂(或其他部位)注射静脉反复发生浅表性血栓静脉炎导致的。注射器和针头的共用和反复使用，使得这些人面临多种感染风险，包括细菌性败血症、系统性真菌感染、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV感染等。右侧心内膜炎也是常见并发症。(由Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003; 获准引用。)

有恶性疟疾、破伤风、心内膜炎和急性肝炎等。前面两种现已罕见，乙型和丙型肝炎则极常见，无论美国还是其他国家，海洛因癖者大多都能由血清学检出这类感染。

吸食阿片的主要心脏并发症是注射毒品所致细菌性心内膜炎（第310章）。最常分离到的病原是金黄色葡萄球菌，最常受累的心瓣膜是三尖瓣。但在某些特定地区，也有沙雷菌和假单胞菌等罕见病原菌见到，因此应注意了解当地扎毒者心内膜炎的流行病学情况。左侧瓣膜感染预后不良，罕见革兰阴性细菌和真菌感染预后亦劣。

阿片癖者一般是发生急性而非亚急性心内膜炎。约半数病例开始只有发热，其余则可因右侧栓子而伴有肺浸润，或有系统性栓塞症候如关节炎、脓肿、骨髓炎等。注射毒品者发热，诊断心内膜炎实非易事，因为可以立即取得的临床和实验室检查资料，敏感性和特异性都很差。因此血培养都不可少。如不能在门诊进行充分随访，一般都应建议住院，直至初步血培养结果回报。超声心动图的敏感性和特异性，各家研究报道差异甚大，但都不足以排除心内膜炎。初期试治可考虑抗甲氧西林菌株治疗，但须视当地流行病学情况而定。与阿片类滥用有关的其他心脏并发症包括中毒性心肌病、传导系统异常如QT时间延长、ST-T段改变以及肺心病等。

最常见的肺并发症是细菌性肺炎，注射毒品者发热，约1/3盖出于此。感染风险可能是多因素促成的：对咳嗽的抑制，通气不足，免疫功能失常，感觉迟钝时的气管吸入等。肺动脉高压可能源于“滑石性肉芽肿病”（talc granulomatosis），静脉吸毒时异物（主要如滑石）引起的弥漫性肺肉芽肿。与阿片滥用有关的其他肺并发症还有急性肺水肿、支气管痉挛、脓毒性肺栓子和感染性或化学性纵隔炎等。

阿片滥用的肾并发症包括急性病（肌红蛋白尿、坏死性血管炎、肾小球肾炎合并心内膜炎或肝炎）和慢性病（肾病综合征、肾衰竭、肾淀粉样变性）。与海洛因相关的肾病综合征，最常见的病理改变是局灶性和弥漫性肾小球硬化（第119章）。感染HIV的病人，还可见到HIV相关性肾病（第420章）。

美沙酮维持诊所里，50%～90%病人的乙肝和丙肝血清学检查阳性。甲型和丁型（δ）肝炎亦常见。这些感染（第152章）的并发症，临床表现自慢性无症状性抗原血症至慢性活动性肝炎、肝硬化和肝细胞癌不等。

阿片滥用的神经系统并发症包括感染和非感染性。最常见的非感染性并发症是癫痫样发作（多为泛发性），病因包括阿片过量（中枢性呼吸抑制和缺氧）和脑梗死。注射毒品所致脑膜炎、真菌性动脉瘤和脓肿（硬膜外、硬膜下和脑脓肿）等，也都是已有充分记载的感染性并发症。感染HIV者，HIV相关性神经系统感染和非感染性病变亦常见（第414章）。

阿片类吸毒者中，精神性病变亦极常见，包括酗酒或酒精依赖性、重度抑郁症、恐怖性障碍（phobic disorders）和反社会人格等，15%以上吸毒者有生之年有过这类并发症。男子发生反社会人格的，约为女子的4～7倍。女性以抑郁较为常见。妇女吸毒更易受暴力侵害。

获得性免疫缺陷综合征（AIDS）流行前，吸食海洛因者中就已有免疫异常报道。体外试验已发现吗啡能使T淋巴细胞数减少，而阿片拮抗剂纳洛酮则能矫治之。吸毒者中，梅毒间接血清学试验假阳性率甚高，是血中丙种球蛋白含量增多所致，而高丙球血症可能是反复注射抗原的刺激所致。但与阿片类相关的免疫效应有何长期后果，现仍未详。临床最突出的内分泌影响是月经闭止。

吸毒者中与HIV感染有关的内科并发症，与非注射吸毒者的HIV感染相似，但有几点须注意。感染HIV的吸毒者，细菌性肺炎发生增多，而Kaposi肉瘤的发生减少。这些HIV感染者的家庭成员中，HIV感染亦极常见。一切阿片类吸毒者都应强调HIV测试，并予适当咨询。行为指导方面，鼓励使用安全套，注意以漂白粉清洁注射器具，不与人共用针头等，以减少HIV的传播。针头交换计划也能有效减少海洛因癖者的伤害。

阿片类处方

为急性和慢性疼痛而开出阿片类药物处方是应当的。作为镇痛剂的阿片类，包括羟考酮（oxycodone; Percodan, Percocet），氢可酮（hydrocodone; Vicodin），氢吗啡酮（hydromorphone; Dilaudid），哌替啶（meperidine; Demerol）等，作用强弱和生物利用率（bioavailability）不一。羟考酮的新缓释剂（OxyContin）自1995年获准应用以来，已在娱乐和阿片类依赖性用药者中大行其道。只要把它碾碎，破坏内含阿片类物的缓释基质，就能用于吸毒（口服、注射、鼻吸入），作用与海洛因相似。估计美国每年误用去痛剂者约260万人。尽管存在这些滥用，但是医师还须了解：在正确使用

这些药物治疗疼痛的病人中,发生阿片依赖性的是不常见的(第29章)。

药物滥用:可卡因及其他精神刺激剂

分类

可卡因(cocaine)(由古柯叶提取的生物碱)和其他精神刺激剂(psychostimulants)(如苯丙胺〈amphetamine〉、甲苯丙胺〈methamphetamine〉)可使突触接头(synaptic junction)处几种神经递质浓度迅速增高,刺激交感和中枢神经系统。耳鼻喉科手术操作时,局部应用可卡因,精神刺激剂则用以取得兴奋效果,对某些注意力缺陷性多动症病人,则可取得反常的安定效果。

历史

最早应用可卡因的记录,可以追溯到公元前3000年,以古柯叶形式吞食此物。1860年分离到可卡因,并掺入滋补药、茶和酒中。19世纪80年代,亚特兰大市一位药剂师推出一种含有两种天然兴奋剂(可卡因和咖啡因)的产品并取得专利,即后来风行全球的可口可乐(Coca-Cola)。到1903年以前,8-oz(1盎司合28.35克)装的可口可乐中,尚含可卡因约60 mg。19世纪末,可卡因成瘾的报道浮出水面,1914年海瑞森麻醉剂条例发布后,可卡因的应用受到限制。苯丙胺因亦有滥用可能,故被列入Ⅱ类药物名单,即滥用可能甚大,并易引起精神或躯体性依赖的药物。

流行病学

估计有150万美国人(即12岁以上人口的0.8%)上月用过可卡因。每年约有90万以上美国人初次用过可卡因,约3000万以上美国人至少用过一次。18~34岁年龄组(1.5%~2.0%)吸食较多,男多于女(1.1%:0.5%),城市和教育程度较低的居民较多。目前吸食可卡因的虽以无业者最多(2.4%),但73%成人吸食者是完全或部分就业的。现有可卡因吸食者中,白人(0.8%)、黑人(1.0%)和西班牙裔(1.1%)大致相似。

分子生物学作用机制

可卡因阻断去甲肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺的重摄,增加这些单胺的释出,而使突触终端神经递质浓度增高。心脏的α-和β-肾上腺素能性受体都被兴奋。

多巴胺激活腹侧被盖-伏核通路,这是脑奖赏系统(reward system)的主要组分。此系统甚为复杂,至少有5种多巴胺受体亚型,分子和药理学性质各异。D_1、D_2、D_3受体与可卡因作用强化有关。可卡因的局部麻醉作用是由于它能阻断神经元细胞中的钠通道。长期应用可卡因,可使脑的多巴胺能系统调节失常。正电子发射体层摄影检查发现可卡因与基底神经节及丘脑中多巴胺运载蛋白结合减少,提示可卡因瘾者脑中多巴胺能末梢可能已有变性。

临床药理学

可卡因可以抽吸亦可口服,可用于黏膜,亦可静脉注射。盐酸可卡因是水溶性粉剂,常掺有赝品,可以各种方式应用,但不能抽吸,因为燃烧时即被分解。但游离碱即特纯可卡因(顶级可卡因,crack cocaine)气化后才会分解,故可用于抽吸。

用药方式决定可卡因的吸收量和在脑中的摄取快慢。口服或鼻内喷入时,对生物膜透入性差,70%~80%在肝内转化。静脉注射及抽吸时,吸收迅速,直接由体循环入脑。作用起始视用药途径而异:口服时高峰作用在1小时;鼻内喷入3~5分钟激动,30~60分钟时为作用高峰;静脉注射12~16秒钟激动,持续10~20分钟;抽吸时6~8秒激动,持续5~10分钟。可卡因的清除半衰期为30~60分钟,以原形由尿排出的不到5%。可卡因的两种主要代谢物是苯甲酰芽子碱(benzoylecgonine)和芽子碱甲酯(ecgonine methyl ester)。二者都已灭活,前者是尿检的主要测试物(表30-3)。偶然吸食者可以在强迫性不能控制的狂热社交活动中,发展为大量吸食者。一次这样的集会,每10~30分钟即用可卡因一次,持续4~24小时以上。

可卡因的急性效应包括强烈欣快感,精力和自信增加,思维和感觉敏锐(包括性感受),食欲减低,以及拟交感神经性症状等。戒断症状则与急性效应相反;情绪低落,精力缺失,对外界兴趣减低,进食增多,

表 30-3

由尿检测药物滥用

药物	检出物	尿检时间
海洛因	吗啡 6-乙酰吗啡	1~3 日
可待因	可待因 吗啡	1~3 日
美沙酮	美沙酮	2~4 日
可卡因	苯甲酰芽子碱	1~3 日
苯丙胺	苯丙胺	2~4 日
甲苯丙胺	甲苯丙胺,苯丙胺	2~4 日
大麻	四氢大麻酚	偶用 1~3 日,长期服用可至 30 日
苯二氮草类	奥沙西泮,地西泮,其他苯二氮草类	可达 30 日
苯环利定	苯环利定	速效类 2~7 日,长效类可至 30 日
巴比妥盐	异戊巴比妥,司可巴比妥,其他巴比妥盐	短效制品 2~4 日,长效制品可至 30 日

睡眠增加,焦虑,渴望得到可卡因。可卡因依赖者的戒断症状,不像戒断乙醇和阿片类时那样一致或鲜明。长期吸食者可对急性效应产生耐受性,而以焦虑、躁动、注意力不集中和性欲消失为主。即使已度过初期戒断反应,在特定情境下,也会由于可卡因的欣快效应而重新燃起对该药的渴望,以至重蹈覆辙。

临床表现

可卡因引起的最常见内科并发症是脑和心脏方面,包括意识状态的改变、癫痫样发作、胸痛、心悸和晕厥等。还可致猝死,发生机制不一,包括心律失常、癫痫持续状态、脑出血和中枢性呼吸停止等。

应用可卡因可能引起心肌缺血和梗死(由于心动过速和高血压致使心肌需氧量增加)、弥漫性和局限性冠状动脉痉挛(包括冠脉正常和动脉硬化者)和血栓形成(由于狭窄动脉内血流淤积和血小板聚集性增加)。心肌梗死与吸食可卡因的剂量、频度和途径无关,初服、娱乐和习惯性吸食,皆有风险。与可卡因相关的心肌梗死,男子几居 90%。胸痛多在用药后数分钟内发生,但也有迟至 15 小时后发生的。

心脏其他并发症还有室上性和室性心动过速、心肌病、心肌炎等。心律失常是由于可卡因的直接毒性作用和它诱导的高肾上腺素能状态。心肌损害可与嗜铬细胞瘤相似,后者可因去甲肾上腺素释出过多而引起一种非特异性病理改变:收缩带坏死(contraction band necrosis)。

可卡因癖者伴有精神障碍,如抑郁、焦虑、恐惧、注意力缺陷、反社会人格等。大剂量能引起暂时性精神病、谵妄、偏执狂(paranoid ideation)、行为怪异、自杀意念等。

可卡因的其他并发症还有血管性头痛、横纹肌溶解及急性肾衰竭、胎盘早剥(placental abruption)、牙釉质侵蚀、牙龈溃疡、慢性鼻炎、鼻中隔穿孔、肺水肿、性功能障碍等。性传播疾病方面有 HIV,现知与吸食可卡因有高度相关性,因此任何已确定可卡因滥用的病人,都应考虑检测 HIV。吞服小包可卡因可因破裂导致急性毒性反应和心血管虚脱。

其他特定药物:甲苯丙胺,哌甲酯

合成精神兴奋剂甲苯丙胺(methamphetamine)是特强形式的苯丙胺,成瘾性高,比可卡因价廉而持续时间更长。美国民间有种种俗名,如“速效”(speed)、“狂热”(crank)、“活力”(zip)等;可抽吸形式被称作“钻石”(ice)或“水晶”(crystal);长期嗜用还与暴力行为有关。

哌甲酯(methylphenidate;Ritalin)为中枢神经系统兴奋剂,因有矛盾性安定作用,临床主要用于注意力缺陷的多动症儿童。约 3% 高中生反映在非治疗情况下用过此药。非法用药者以药片口服,碾碎由鼻吸入,或溶后注射。

药物滥用:大麻类

大麻(marijuana)是对植物大麻(*cannabis sativa*)叶、茎、顶的通名,所含大麻素(cannabinoids),作用最

强的是 Δ^9-反式四氢大麻酚(Δ^9-*trans*-tetrahydrocannabinol;THC)。通常以烟雾吸入,但亦可掺入食品或茶内食用。耐受性和躯体依赖性不是临床主要问题。脑、心血管系统和肺内改变都是急性和可逆的。大麻及口服纯品 THC,对某些病人的恶心有效。

大麻素是世界上最常用的违禁药。美国估计有1950 万人即12 岁以上人口的9%过去一年吸食过大麻;有生之年吸食过大麻的美国人,几达7500 万。

大麻素与体内配基内源性大麻酯(anadamide)的特异受体结合,脑中为 CB1,外周为 CB2。受体结合促使 G 蛋白活化,而有以下 3 种作用:抑制腺苷酸环化酶;增加钾离子传导性;减低钙离子传导性。CB1 受体集中在苍白球、海马、大脑皮质、小脑和纹状体等处。

吸入大麻烟雾,3 分钟内即可发生多种急性改变,并于 20 ~ 30 分钟内达到顶峰;如为口服,30 ~ 60 分钟时激动,2 ~ 3 小时后达到高峰。一般香烟中含 THC 2.5 ~ 5.0 mg,50% ~ 60% 吸收。THC 为亲脂性,迅速遍布全身。由于从脂肪组织中释出甚慢,故非长期吸食者 1 ~ 3 日尿中尚能发现 THC 及其代谢物,长期吸食者 36 日后尚可由尿检出(表 30-3)。

吸入后大多数作用持续 2 ~ 3 小时,精神运动性效应则可持续 11 小时。这些作用包括结膜充血、轻度欣快感、记忆障碍、口干、共济失调、时空扭曲、视力和听觉增加、饥饿感加剧、思睡、自发大笑等,有时可有恶心、头痛、震颤、肌力减低和焦虑加重。与吸食大麻有关的慢性效应不多,但曾报道过一种不求上进综合征(amotivational syndrome),青年人在学业和工作上失去目标明确的动力。

药物滥用:LSD 及其他致幻剂

致幻剂(hallucinogen)主要引起思维、感受和情感的改变。记忆和智力可有轻微改变。但这类药物一般不会引起木僵、麻醉或过度兴奋。使用者也不会嗜药成癖。两种主要致幻剂是吲哚胺类(如麦角二乙胺〈lysergic acid diethylamide, LSD〉、二甲色胺〈dimethyltryptamide〉和赛洛西宾〈psilocybin〉)和苯乙胺类(如甲撑二氧苯丙胺〈methylenedioxyamphetamine〉、亚甲基二氧苯丙胺〈methylenedioxymethamphetamine〉、亚甲基二氧基甲苯丙胺、麦司卡林〈仙人球毒碱〉〈mescaline〉等)。相关药物包括苯环利定(phencyclidine, PCP)、肉豆蔻(nutmeg)、牵牛花子(morning glory seeds)、樟脑草(假荆芥)(catnip)、氧化亚氮(笑气)、亚硝酸戊酯或丁酯等。这些药物在临床上并无合适用途。

美国人生平曾服过致幻剂的约占 11%,2500 万人以上至少用过一次致幻剂。20 世纪 60 年代 LSD 曾在大学校园内广泛应用,20 世纪 70 年代和 20 世纪 80 年代初,大多数致幻剂的使用都在减少,但到 20 世纪 90 年代,吸食致幻剂者又在增多,到 1998 年已有 120 万人成为新用药者,这是 20 世纪 80 年代的一倍。

经典性致幻剂的结构与很多主要神经递质相似,但其作用主要与 5 - 羟色胺(5-HT)激动剂或部分激动剂相关。这些药物与 5 - HT2A 及 5 - HT2C 受体结合都有很高亲和性。这些受体在脑皮质区(大脑皮质、屏状核、尾壳、苍白球、腹侧苍白球、Calleja 岛〈海马回嗅觉小岛〉、乳头状核和下橄榄体等处)密度最高,对抑郁和自杀意念可能有一定作用。

致幻剂能使人对外界的感受发生改变,表现为自觉思维活动增强、感觉畸变、幻视、听觉敏锐,而说明自身和周围差异的能力则减低。这些药物都有拟交感作用,包括瞳孔开大、面部潮红、细微震颤、立毛、高血压、体温过高和血糖增高等。各种致幻剂的不良效应,个体差异很大,甚至同一人不同时候亦可有别。惊恐发作和精神病是两项主要不良反应。但临床"要求的"作用与不良效应,也因药而异。这些感觉异常可与妄想(paranoid delusions)、躁狂或抑郁行为、精神错乱等有关。精神病有侵袭性行为的报道,特别是 PCP 与暴力犯罪有关。精神病性发作持续数小时至数日,可能出现"闪回"(flashback)。焦虑、应激、疲劳、进入黑暗环境和大麻等,都能引起闪回。

对致幻剂虽也能产生耐受性,但因很少长期服用,故临床症候亦不常见。尚未发现有临床意义的戒断症状。长期服用时需要关注的有智力减低、器质性脑综合征和可能发生的"染色体损害",但确切联系仍未肯定。

毒性征象发生时,可以在急性情况下发现致幻剂的应用,或由服药史获悉。诊断作出后,还须注意了解其他毒品的滥用情况和精神病史,并作神经系统检查。尚无特定检验项目,但应取尿筛查其他毒品(表 30-3)。

LSD 一般是以浸润不同剂量 LSD 的邮票大小纸片出售的,含量 50 ~ 300 μg 以上。20 μg 即有精神效

应,100 μg 可在 1 ~ 2 小时内产生致幻性精神症候。症状约于 10 ~ 12 小时后消失,但疲劳和紧张还能再持续 24 小时。

PCP 即苯环利定或"天使粉",20 世纪 50 年代最初是作为麻醉剂推出的,后因术后常致谵妄和幻觉而废弃。现有各种不同剂型(粉剂、水剂、片剂、胶囊或其他药物如大麻喷雾),给药途径不一(抽吸、喷吸、内服、静脉注射等)。本品为水溶性,有亲脂性,故能进入脂库,半衰期长达 3 日。最常见的是每周偶吸一次,但也有人报道连续用药 2 日以上。PCP 的主要药理学特征是除致幻外,还有镇痛和苯丙胺样兴奋作用。用药 1 ~ 10 mg 时,常有共济失调、语言迟钝、眼球震颤和麻木。还可出现情绪退缩(emotional withdrawal)、类似精神分裂症的紧张性体位和暴力行为。

药物滥用:苯二氮䓬类及其他镇静剂

苯二氮䓬类(benzodiazepines)和次常用的巴比妥盐类(barbiturates)是有滥用可能的合法治疗药物。药品执行机构(Drug Enforcement Agency)和食品药品管理局(FDA)列为Ⅳ类管制药,滥用可能性较低,引起的身心依赖性也较有限。

1996 年,美国成人非医疗性应用安定和镇静剂的不到 2%。因此这个问题的涉及面,远小于阿片类、精神刺激剂和大麻,主要见于同时还有其他毒品嗜好的人。这与实验动物见到的情况是符合的,它们接触苯二氮䓬时,不会表现出反复自用药的行为,而这是检测成瘾可能的常规方法。

一切研究都证明苯氮二䓬类能产生生理性依赖,即使是长期小量应用(这是临床可能见到的情况)。诊断苯二氮䓬类及其他镇静剂滥用的关键是用药行为不当,包括剂量不断增长、多方觅求处方、而服药原因不同于开药的缘由。但有生理性依赖不能认为就有用药行为不当存在。在开予苯二氮䓬及其他镇静剂前,应仔细了解当前和过去药物滥用情况。如有这类病史,虽非绝对禁忌,但也应特别慎重,加强监护。

新滥用药:俱乐部药

新滥用药如 3,4 - 甲撑二氧甲苯丙胺(3,4-methylenedioxymethamphetamine; MDMA),γ - 羟丁酸(γ-hydroxybutyrate; GHB)和氯胺酮(ketamine)等,都在不同情况下被用。吸食这类药物,如又有饮水不足、剧烈运动或环境湿热等情况,更易发生并发症。

MDMA

MDMA 即通常所谓"狂乐剂"(Ecstasy),是人工合成的苯丙胺同类物,作用亦与苯丙胺及致幻剂同。MDMA 作用于 5 - 羟色胺运载蛋白(serotonin transporter),促使 5 - 羟色胺释出,抑制其再摄。一般以丸剂服用,但亦用于喷吸、注射或经直肠摄入。MDMA片剂纯度不一,相差可达 70 倍,片中可能含有咖啡因、海洛因或仙人球毒碱(麦司卡林,mescaline)。8% 以上高中生反映吸食过 MDMA。

MDMA 的临床作用主要是带有扭曲的感觉增强和抑制减弱。30 ~ 60 分钟激动,90 分钟时到达高峰,持续 8 小时以上。不良反应常见,亦与苯丙胺、可卡因等相似,如出汗、肌痉挛、非随意性咬牙、晕倒、发冷、心动过速等。精神症候如神志朦胧、抑郁、睡眠障碍、高度焦虑、妄想等。跳舞带来的高温和肌肉劳累,似可使 MDMA 相关不良反应特别是横纹肌溶解(rhabdomyolysis)的发生阈减低,其他在俱乐部情况下有过报道的不良效应还有血钠减低、脱水、体温过低、高血压危象、心律失常等。

GHB

GHB 即"狂乐水",为神经递质 γ - 氨基丁酸的代谢物。估计也是以神经递质发挥作用的,引起多巴胺能反应,释出一种阿片样物。半衰期约 30 分钟。GHB 是以其欣快和同化(组合)作用而应用的。行为改变如侵袭性增加,神经性改变自轻度共济失调至呼吸暂停。戒断症状与镇静剂滥用时相似,持续 3 ~ 7 日。GHB 过量尚无解药,治疗只限非特异性支持疗法。

氯胺酮(麦司卡林)

氯胺酮即通常所谓"特 K",为静脉或肌肉注射的速效麻醉剂,有安眠、镇痛和遗忘作用。氯胺酮作

用大多与N-甲基-D-天冬氨酸受体有关。由于本品能引起强烈精神分离状态,丧失精神自控,故致伤风险很大。氯胺酮一般是由兽医站获得。

药物滥用的治疗和预防复发

吸食违禁药的人,只有自己认识到嗜用毒品是个问题,才有可能从治疗中受到效益。跨理论模型(transtheoretical model)认为病人是处于无意念(否认)到维持(禁戒或恢复)的连续过程中(图30-2)。临床医生应根据病人行为改变、进入治疗的愿望来进行处置。

治疗药物滥用的主要目的是解毒、禁用和预防复发。治疗包括药物和非药物方面。药物治疗通常是由受过专门培训的医生进行。

某种形式的社会心理治疗,是矫治药物滥用行为的支柱,即心理治疗、行为治疗或咨询。主要内容是学习应对外界的技能,改变可能起强化作用的偶发事件,加强对情感痛苦的处理,改善人际关系,加强社会支持,提高药物治疗中的合作和持续性。这些工作很多都由戒毒所去做,但医师所处地位很有利于药物滥用的发现,当他面对可能与药物滥用相关的临床症候时,就能追索这方面的病史。基层保健医师也能作出重要贡献。已发生与吸毒有关的医疗问题的人,随机进入医疗与吸毒治疗综合计划,更易保持戒断状态。●

简要处理内容,可以归纳为几个字母,FRAMES:(1)向病人反馈(feedback)个人风险及障碍情况(如有关测试结果的异常改变,讨论有关内科并发症);(2)强调指出改变现状的个人应负责任(responsibility);(3)对改变现状提出明确的忠告(advice);(4)提出各种矫治方法的清单(menu);(5)设身处地的理解和同情(empathy);(6)提高病人的自我效验感(self-efficacy)或乐观态度。医生可以把病人安排到戒毒专家处就诊,自助团体及麻醉品癖者匿名组织(Narcotics Anonymous)也能起到积极作用。

阿片类滥用的药物治疗包括:激动剂,拮抗剂,激动-拮抗混合及症状治疗。解毒,旨在用激动剂替代疗法(如美沙酮)或症状治疗(如可乐定)解除海洛因及其他阿片类的戒断症状。有一种很被看好但目前还在试验阶段的疗法,即应用丁诺啡(buprenorphine)(激动及拮抗剂),优点是比单纯激动剂更为安全,但与美沙酮不同,不会产生明显的躯体依赖性。阿片类

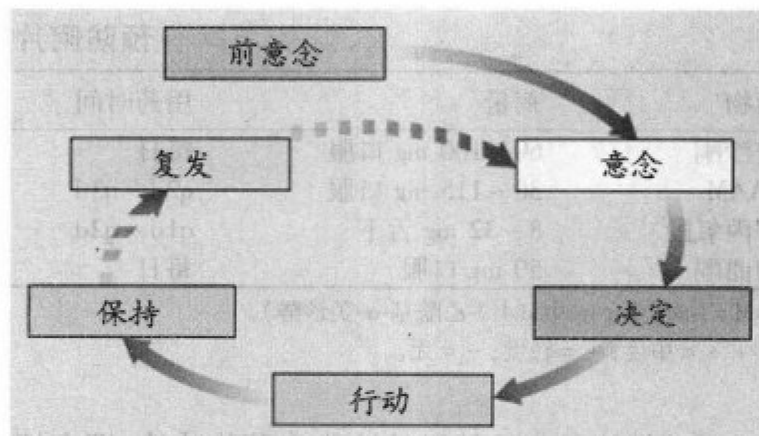


图30-2 Prochaska和DiClemente为作好行为改变提出的模型图解。

依赖性的住院病人,戒断症状任何医师都能矫治,但出院后即无美沙酮用于阿片类药癖的治疗,除非是在专门设立的合法治疗机构。美沙酮短程解毒,难以取得长期戒断。

防止吸食海洛因的劣习复发,最常用的方法是以药性相似而更安全的药物(如美沙酮,*l*-乙酰基-α-美沙醇)以解除对海洛因的渴望,部分阻断海洛因产生的欣快感(表30-4)。一项随机对照试验表明:这些药物(即大剂量美沙酮〈60~100 mg〉、丁诺啡〈16~32 mg〉、左醋美沙朵〈levomethadyl acetate〉〈75~115 mg〉)减少吸食违禁阿片类的作用,比小剂量20 mg美沙酮明显为优。●对已解毒病例,另一较少采用的方法是以阿片类拮抗剂(如纳曲酮)阻断激动剂的刺激。美沙酮治疗急性疼痛综合征尚嫌不足。

在强调吸毒治疗重要性的同时,医生还要在减轻损害方面做工作,如对注射毒品者要求他们注意更换针头,不要在毒品注射场所(shooting galleries)购药和用药,切勿与人共用注射针具。这些都是医生可以对吸毒者作出的干预,从而在控制HIV感染散播的国际行动中,起到重要作用。

可卡因滥用的治疗包括心理疗法、行为疗法和12步计划。针灸已被用于解毒和复发的预防。在减少可卡因滥用和成瘾上,尚无肯定有效的药物。多巴胺激动剂、抗抑郁剂和其他药物都已作过研究,目前尚无值得推荐的药物。他可卡因急性超量,亦无解毒剂。

吸食**大麻**很少须由临床进行急症治疗。偶见的焦虑不适征象,一般也只需给予安慰。个别焦虑反应可能须以苯二氮䓬类进行特异治疗;偶见的精神病性反应,可用氟哌啶醇(haloperidol)。

表 30-4

预防阿片类滥用的复发

药物	剂量	用药时间	机制	处方管制	戒断*
美沙酮	60~100 mg 口服	每日	激动剂	有	++
LAAM	30~115 mg 口服	q2d~q3d	激动剂	有	++
丁丙氧酚	8~32 mg 舌下	q1d~q2d	激动/拮抗	有	+
纳曲酮	50 mg 口服	每日	拮抗剂	无	-

LAAM = *l*-acetyl-α-methadol(*l*-乙酰基-α-美沙醇)。

* ++ = 中度; + = 轻度; - = 无。

致幻剂并发症的特异治疗为非药物疗法,即在情绪上给予安慰,建立祥和温暖的支持性环境氛围。任何致幻剂都无特效拮抗剂可供临床应用。只有当病人已不能得到适当控制时才须用药,对此建议应用抗焦虑药。

对**苯二氮䓬类**产生依赖性的病人,只要以极慢方式逐渐减量,即可做到停药。亦可以另一长效镇静-安眠药取代被滥用的药物,再逐渐抽减停药。无论以何方式,重要的是一定要落实患者确无其他途径可以开到这些药物。

今后展望

随着人们对药物滥用相关发病率和费用的认识不断提高,医生在这方面的作用也受到越来越多的重视,以对有药物滥用和依赖性的病人施加治疗。在基础保健站里,就有机会与戒毒工作人员合作,对阿片类依赖性病人进行包括丁诺啡和美沙酮在内的药物治疗。这样的治疗良机,也要求医生更多掌握筛检药物滥用的技能,重视违禁药的应用问题,积极投入戒毒工作,减少吸毒行为的危害。

A 级论证文献

❶Weisner C, Mertens J, Parthasarathy S, et al. Integrating primary medical care with addiction treatment: A randomized Controlled trial. JAMA, 2001, 286: 1715-1723.
基层医疗保健工作与药瘾治疗结合的随机对照试验。

❷Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J Med, 2000, 343: 1290-1297.
左醋美沙朵、丁诺啡和美沙酮治疗阿片类依赖性的比较。

推荐阅读

Fiellin DA, O'Connor PG. Office-based treatment of opioid dependent patients. N Engl J Med, 2002, 347: 817-824.
本文为门诊治疗阿片依赖性病人提供了实用指导。

Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawl. N Engl J Med, 2003, 348: 1786-1795.
药瘾和酒瘾的戒断治疗(包括门诊和住院治疗方法)。

McLellan AI, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: Implications for treatment, insurance, and outcome evaluation. JAMA, 2000, 284: 1689-1695.
药物依赖性现已被列为主流医疗问题,它的治疗也与其他慢性病的治疗一样,涉及疗效和持续问题。

Samet JH, Friedmann P, Saitz R. Benefits of linking primary medical care and substance abuse services: Patient, provider, and social perspectives. Arch Intern Med, 2001, 161: 85-91.
介绍基层医师与专业戒毒人员的协作经验,讨论这样的互动可能带来的好处。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,冯世良 校)

第31章

糖皮质激素与炎症性疾病

Paul Katz

50多年来，糖皮质激素类在治疗以炎症为特征的疾病和过度的免疫应答时，都一直是极为重要的药物。Hench及其同事在类风湿性关节炎方面的开创性工作，证明糖皮质激素类在这些病理情况中可能具有的效能。虽然我们已取得很大的进展，更加了解糖皮质激素类通过什么机制来产生有利的效果，但我们的所知还很不够。尽管已有大量有关糖皮质激素类在活体外和活体内起什么作用的资料，但很可能这些药物在不同的疾病情况下会产生不同的有利效果。

糖皮质激素疗法中的难题，仍是如何在有利的抗炎作用和免疫抑制作用和不良的药理作用之间取得平衡。遗憾的是，虽然对糖皮质激素类的作用机制了解得更为精确，但未能据此设计出毒性最低的治疗方案。

药理学

可用于全身治疗的糖皮质激素类制剂种类甚多(表31-1)，其相对抗炎能力，导致钠潴留的可能性，以及血浆和生物半衰期均各不相同。一般说，作用时间较短的制剂，如泼尼松和泼尼松龙比作用时间长的制剂(如地塞米松)更可取，因为逐渐减少用药量达到隔日用药的治疗方案不适用于生物半衰期长(如>24 h)的药物。此外，氢化可的松和可的松很少用于治疗炎症性和免疫介导的疾病，因为这些药物使用时伴有相当的盐皮质激素类药物的效应。

作用机制

糖皮质激素类通过几个途径发挥其抗炎和免疫抑制作用。不过，所有这些效应均由白细胞循环动力学的改变、炎性细胞功能的改变以及可溶性介质的变化等来介导(表31-2)。

不论检查其中哪一个机制，开始的亚细胞事件都由结合到细胞浆受体的糖皮质激素来启动。虽然在不同的白细胞之间这些细胞浆受体有所差异，但依然可以比较。这些受体包含800个氨基酸，由3个功能不同的区域构成：一个与激素或配体结合的羧基端；一个与DNA结合的区域；和一个氨基端免疫原性区域。糖皮质激素与受体相互作用之后，该复合体穿过核孔，结合到具体位点的DNA上，使糖皮质激素类敏感基因的转录速率发生变化，结果参与炎症性应答的蛋白质的合成受到调节。

对白细胞循环动力学的效应

糖皮质激素对白细胞的移动产生深刻而短暂的影响，其影响取决于细胞的类型。无论白细胞的类型是什么，也不论疗程有多长以及用药的间隔如何，这些效应都是在给药后4~6小时达到最大值。这些效应部分来自糖皮质激素对血管内皮细胞的作用(包括黏附分子表达的改变)，细胞因子分泌的变化，以及主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类抗体表达的减少(第42章)。

糖皮质激素使用后4~6小时可观察到明显的中性粒细胞增多，因为中性粒细胞的血管内半衰期延长，从骨髓中释出的中性粒细胞数量增加，而离开血液循环到血管外炎症区域的中性粒细胞数量减少。24小时后，即使糖皮质激素的用量增加，中性粒细胞增多也会缓解，虽然糖皮质激素使循环中的中性粒细胞数量增多，这些细胞移动到血管外部位的能力却下降。

中性粒细胞增多(第163章)伴随着淋巴细胞减少，因为有一部分淋巴细胞暂时移居骨髓和脾

表 31-1 糖皮质激素类制剂

	抗炎能力	等效剂量(mg)	钠潴留能力	血浆半衰期(min)	生物半衰期(h)
氢化可的松	1	20	2 +	90	8 ~ 12
可的松	0.8	25	2 +	30	8 ~ 12
泼尼松	4	5	1 +	60	12 ~ 36
泼尼松龙	4	5	1 +	200	12 ~ 36
甲基泼尼松	5	4	0	180	12 ~ 36
去炎松	5	4	0	300	12 ~ 36
倍他米松	20 ~ 30	0.6	0	100 ~ 300	36 ~ 54
地塞米松	20 ~ 30	0.75	0	100 ~ 300	36 ~ 54

自 Garber EK, Targoff C, Paulus HE. In Paulus HE, Furst DE, Droomgoole SH (eds). Drugs for Rheumatic Disease. New York: Churchill Livingstone. 1987, p446.

脏。$CD4^+$"辅助－诱导性"T 细胞被选择性地移出了循环,而 $CD8^+$"细胞毒性－抑制性"T 细胞对此种效应却有相对的抗性(第 41 章),结果出现明显的 T 淋巴细胞减少。与 T 淋巴细胞相比,B 淋巴细胞对糖皮质激素诱导的效应不那么敏感,因此血管内 B 淋巴细胞的数量和组成都改变不大。能表达 CD16 的自然杀伤细胞对此种效应也同样具有抗性。可是在发生其他与糖皮质激素有关的改变期间,单核细胞游走到血管外的部位。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞暂时游走出循环,但去向不明;可是,在以速发型超敏反应为特征的区域,嗜酸性粒细胞的数量减少。

无论用药的时间间隔和治疗的持续时间如何,血管内白细胞池(leukocyte pool)里由糖皮质激素导致的暂时性改变总会发生。这些效应使炎性细胞参与消灭入侵的微生物的能力下降。

白细胞功能的改变

正如糖皮质激素能改变循环的白细胞数目一样,白细胞的固有功能也受糖皮质激素的影响。虽然循环的中性粒细胞数目对糖皮质激素使用非常敏感,但糖皮质激素投用后其功能却没有什么变化。于是,其趋化性、溶酶体酶类的释放以及杀灭功能或完全不受糖皮质激素的影响,或仅在糖皮质激素剂量很高时才受影响。反之,单核细胞－巨噬细胞系列的功能则对糖皮质激素效应敏感,在糖皮质激素投用后其趋化性、杀灭功能,以及Ⅱ类抗原、Fc 受体和补体 3(C3)的表面受体表达均降低。糖皮质激素使用后,嗜酸性粒细胞的趋化功能和细胞毒性功能也减弱。

许多淋巴细胞功能,包括活化、增生和分化,均对糖皮质激素敏感。虽然糖皮质激素并不影响 T 细胞的激活,RNA 合成的下调也能使增生功能下降,在体外实验中,这种影响能被外源性白细胞介素(IL)-2所逆转。促分裂原诱导的和抗原诱导的增生应答在体外实验中被减弱;而此类应答相应的体内表现——皮肤迟发型超敏反应,于糖皮质激素开始使用 2 周后也受到同样的影响。同样的影响也会出现于混合淋巴细胞反应,这可以部分解释为什么糖皮质激素能用来逆转同种异体移植物排异现象。活体内的糖皮质激素类能抑制细胞毒性 T 细胞($CD8^+$)应答。

与 T 细胞不一样,B 淋巴细胞的功能受糖皮质激素类的影响很轻微。在糖皮质激素疗法的一个月内,由于分解代谢加强,血清免疫球蛋白明显降低。对注射的抗原产生的抗体应答不受损害。在体外实验中,糖皮质激素抑制 B 细胞的活化,使细胞不能增大,活化抗原的表达和对 B 细胞激活剂的应答受到抑制。一旦在体外实验中出现活化和增生,免疫球蛋白和抗

表 31-2

糖皮质激素对炎症和免疫应答的影响

对白细胞循环动力学的影响

(暂时性的,用药后 4 ~ 6 小时效能最大)

1. 中性粒细胞增多
2. 单核细胞减少
3. 淋巴细胞减少——$CD4^+$T 细胞选择性减少
4. 嗜酸性粒细胞减少
5. 嗜碱性粒细胞减少

对白细胞功能的影响

1. 中性粒细胞:对其趋化性、吞噬作用、和杀灭能力均无影响
2. 单核细胞:抑制其趋化性、杀灭能力以及表面受体表达
3. 嗜酸性粒细胞:降低其趋化性和杀灭能力
4. T 淋巴细胞:皮肤无反应性;抑制其活化、增生、和分化;降低细胞毒性(CD8)应答
5. B 淋巴细胞:降低血清免疫球蛋白;对注射到体内的抗原的应答无影响;降低活化和增生
6. 自然杀伤细胞:对细胞毒性活性无影响

对可溶性介质的影响

1. 减少前列腺素、组胺和白三烯的产生
2. 减少 IL-1、IL-2、干扰素－γ 和肿瘤坏死因子－α 的产生
3. 对补体无甚影响
4. 使循环中抗原－抗体复合物减少

体的生成就不受糖皮质激素的影响。在体外和体内实验中,自然杀伤细胞的胞毒作用对糖皮质激素类均有抗性。

对可溶性介质的影响

糖皮质激素类可通过影响可溶性介质而影响某些上述的活动。磷脂酶 A_2(PLA_2)作用于磷脂后,前列腺素从花生四烯酸转化而来。糖皮质激素类通过对 PLA_2 抑制物(称为脂皮质蛋白)的作用,或直接作用于酶的生成而阻断前列腺素的生成。此外,环加氧酶的转录也可能被糖皮质激素类所阻断,而环加氧酶可催化花生四烯酸转化为前列腺素的代谢(第32章)。

IL-1,干扰素-γ,IL-6,和肿瘤坏死因子-α的生成和释放也受糖皮质激素类的抑制。可是,其他单核细胞产生的细胞因子,如游走抑制因子,则不受糖皮质激素类的影响。已观察到糖皮质激素类能对T细胞生成的细胞因子IL-2产生很大的影响。糖皮质激素类能抑制IL-2的生成,可能是通过抑制RNA的转录、翻译和降解从而影响基因的表达,结果此种细胞因子的生成便减少。此外,糖皮质激素类阻断受IL-2指导的蛋白质磷酸化以及其他T细胞生成的介质的释放。

糖皮质激素类也阻断嗜碱性粒细胞生成的组胺和白三烯的分泌。虽然糖皮质激素类也能对补体3和B因子的释放施加一些影响,但一般说在临床上补体代谢不受什么影响。糖皮质激素类能抑制许多成胶原细胞生成的介质,包括前列腺素、葡萄糖氨基聚糖(glucosaminoglycan)和IL-1的释放,这些效应与炎症性关节炎的临床有重大关系。糖皮质激素类能减少抗原-抗体复合物(如免疫复合物)从循环中的清除,这在自身免疫性疾病的治疗中可能十分重要;此效应可能由网状内皮细胞Fc受体活动的下调来介导。

糖皮质激素类的临床应用

治疗的一般原则

在作出应用糖皮质激素类的决定之前,必须对这些药物及其使用带来的难对付的副作用有一个精确的了解。这些药物在治疗肾上腺功能减退(第240章)和恶性疾病(第191章)等疾病方面起到一个重要的作用,此时它们所起的生理性的取代作用,或其使用的目的是治疗威胁生命的疾病。在治疗炎症性疾病和与免疫有关的疾病时,经治医师必须断定:糖皮质激素类最适合于治疗当前的疾病,其他非糖皮质激素类药物提供不了同样的帮助。当使用糖皮质激素类成为可取的(如果不是非用不可的)疗法时,必须努力使糖皮质激素的副作用降到最低,同时使其治疗效果得到维持。一般说,投用短效糖皮质激素类,在可能情况下使用最低的剂量,用药间隔最长,疗程最短,这样做至少能部分达到上述的目标。

系统性糖皮质激素类疗法

启动治疗和逐渐减少用量

对大部分炎症性疾病和免疫介导的疾病来说,短效糖皮质激素类制剂最为可取(表31-1)。一般说,血浆半衰期与生物半衰期相关;使用半衰期较长的制剂(如地塞米松),产生副作用的可能性就更大。因此,短效的糖皮质激素类(如泼尼松和泼尼松龙)比长效的糖皮质激素类制剂更受欢迎。对这些短效制剂来说,更容易逐渐降低其剂量从而达到隔日给药以减少副作用。

治疗开始时,通常每天早晨口服泼尼松一次,剂量为0.5 mg/kg~1.0 mg/kg。早晨服药比晚些时候(白天)服药更好,因为早晨服药可以模拟体内皮质醇水平在自然状况下的每日变化。当需要更强的抗炎或免疫效应时,如果用的是短效糖皮质激素类制剂,可以将每日的总药量分成3~4次投服。不幸的是,采用这样的治疗方案时出现副作用和下丘脑-垂体-肾上腺抑制的可能性更大。因此,应尽快把将总剂量分次投服的安排合并成为总剂量早晨一次投服的安排。举例说,开始时泼尼松每日4次,每次15 mg;随后服药次数减少到3次,每次20 mg;再改为每日2次,每次30 mg;最后,每日仅给药一次,剂量为60 mg。每种给药法的持续时间决定于患者的耐受能力以及基础疾病的控制情况;一般说,合并剂量应在3周内完成。

每日给药一次的治疗方案维持到病情稳定,临床情况已看到好转或判断临床情况不可能改善,或出现了副作用为止。临床上看到疾病进程已经静止之前不要采取逐渐减少剂量的行动,疾病进程静止时应减

少剂量，开始实行隔日给药的方案，目的是在高剂量日（给药日）给以足够剂量的泼尼松，以便在低剂量日（休息日）抑制疾病的活动。此方法使正常的下丘脑－垂体－肾上腺轴功能得到恢复，同时降低了糖皮质激素的副作用，特别是机会性感染的风险。

在长期接受糖皮质激素治疗的患者中，可能出现下丘脑－垂体－肾上腺抑制的问题难以解决，尤其是出现应激状态（如手术）时。虽然一般说下丘脑－垂体－肾上腺抑制与每日剂量和累积剂量以及治疗的持续时间相关，但要预见哪些患者将需要补充糖皮质激素，也许是不可能的。人们已提出大量试验方法，用以判断下丘脑－垂体－肾上腺轴是否健全，但最有价值的是观察外源性促肾上腺皮质激素对血清皮质醇的影响。最新的研究已表明，可以通过搞清围手术期预计会有多大的应激“量”（轻微、中等或严重）从而估计需要补充多少糖皮质激素，对轻微的应激每天投用25 mg，对中等的应激投用50～75 mg，对严重的应激投用100～150 mg，最多使用3天。

已有几种抽减糖皮质激素剂量至达隔日用药的方案。举例说，每日用药一次的剂量可以每日5～10 mg的速率抽减，减到初始剂量的一半。给药日的剂量可以加倍，而休息日的剂量逐渐降低。因此，泼尼松的剂量一旦达到每日一次顿服30 mg，便可以改用每日60 mg和每日30 mg交替的方案，随后低剂量日的剂量以每周5 mg的速率抽减，直到15 mg的水平。此剂量接着以2.5 mg的速率抽减直到休息日不再给药，于是治疗方案变成60 mg隔日一次。达到隔日一次的治疗方案后，应当尝试逐渐减少糖皮质激素的用量。还有一个备选的方案，那就是达到每日总剂量30 mg后，减少低剂量日的剂量。只有在使用相对短效的糖皮质激素时，此类逐渐降低剂量的方案才是可行的；较为长效的糖皮质激素，生物半衰期在24小时以上，这抵消了高低剂量交替应用带来的有益的效果。

很清楚，这样的治疗方案并不总是有效。如果在疾病仍活动时过早地开始降低剂量，如果剂量降低得太快，如果在高剂量日投用的泼尼松量不够，或如果出现糖皮质激素“戒断”症状（如肌痛、关节痛、发热），则糖皮质激素治疗也会失败。在某些情况下，可以通过使用一些有助于节省糖皮质激素的药物来促进糖皮质激素剂量的减少，这些药物在糖皮质激素剂量降低时有助于控制原发疾病。举例说，非类固醇抗炎药，细胞毒性药（如氨甲蝶呤、硫唑嘌呤和环磷酰胺），以及其他一些药物的应用，都使糖皮质激素能逐渐减量达到隔日用药的方案。但是这些药物也可能伴有毒性而使其应用受限。

短程应用糖皮质激素对慢性阻塞性肺病急性加重的效益，已有一项评估报告。治后3日肺功能虽有改善，但此后效益即减低，而副作用则在增加。●

替代口服治疗的备选方案

在许多情况下，可以局部应用糖皮质激素，也有一些系统性治疗的方案可减少糖皮质激素的副作用。糖皮质激素的局部制剂和眼药通常能控制皮肤疾病（第473章）和眼部疾病（465章），却看不到药物被吸收到全身的现象。同样，糖皮质激素可鼻部用药以控制变应性鼻炎（第268章），吸入给药以控制哮喘或下呼吸道疾病（第84章），关节内或软组织内

表31-3 糖皮质激素治疗的副作用

糖皮质激素治疗的副作用
治疗早期出现的副作用：实质上是不可避免的
失眠
情绪不稳定
食欲和（或）体重增加
潜含危险因素或其他药物毒性影响的患者中常见的副作用
高血压
糖尿病
消化性溃疡病
寻常痤疮
长期或大剂量糖皮质激素治疗时预期会出现的副作用：如果可能采用保守的用药方案和使用节省糖皮质激素的药物，可使这些副作用的风险降到最低限度
类Cushing综合征体形
下丘脑－垂体－肾上腺轴抑制
感染素质
骨坏死
肌病
伤口愈合障碍
隐性和迟发性：可能取决于累积剂量
骨质疏松
皮肤萎缩
白内障
动脉粥样硬化
生长迟缓
脂肪肝
罕见和非预计性
精神病
脑假瘤
青光眼
硬膜外脂瘤病
胰腺炎

自 Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. Ann Intern Med, 1993, 19: 1198.

注射以治疗肌肉骨骼的炎症性疾病,这些都能控制基础疾病而不像系统性治疗那样会带来一些副作用。但这些给药方法也可能导致局部的毒性,使用时必须注意。地夫可特(deflazacort)是一种在美国今天已不用的糖皮质激素,有报道称与常用的糖皮质激素相比,本药的副作用(特别是骨质疏松)较为少见。

在炎症性疾病和免疫介导的疾病中,当局部糖皮质激素治疗甚至系统性每日口服治疗已不足以控制基础疾病时,可以间断性地短期高剂量地静脉注射甲基泼尼松龙,剂量为20 mg/(kg·d)或1 g/(m^2·d),共用3~5天。脉冲式糖皮质激素治疗方案曾成功地应用于系统性红斑狼疮的肾脏疾病、某些类型的脉管炎、类风湿性关节炎、强直性脊椎炎和Goodpasture综合征等患者。此种"脉冲"式治疗为何具有有益的效用,其确切机制尚不清楚,特别是因为这些治疗方案常常很有效,甚至在每日糖皮质激素治疗的基础上加用,也是如此。

有人将脉冲疗法与心律失常和猝死联系起来,原因可能为患者有电解质异常、传导系统紊乱或接受利尿药治疗。在这样的情况下,药物在1小时至数小时内缓慢投用,并应进行心电图监控。已得到报道的其他脉冲疗法的副作用包括癫痫样发作和全身性感染,但这些反应与脉冲式糖皮质激素治疗的关系还不清楚,因为此种疗法通常只用于病情危重的患者。当前脉冲式糖皮质激素治疗的适应证已包括:尽管一直应用糖皮质激素疾病还是于短期内复发,在出现糖皮质激素副作用的情况下疾病加重,需要在别的治疗方法(如使用细胞毒性药物)起效前控制病情,以及进展迅速而对糖皮质激素治疗有效的综合征刚刚发病。

糖皮质激素治疗的并发症

长期进行系统性的糖皮质激素治疗总伴随着毒性(表31-3)。一般说,副作用取决于每日剂量、用药频率、治疗持续时间,因此应强调采用隔日给药的方式,或每日剂量尽可能地低,用药持续时间尽可能地短。下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制在接受系统性糖皮质激素不到2周就可能出现,即使治疗停止此种抑制仍然持续存在。在糖皮质激素治疗期间,要判断下丘脑-垂体-肾上腺轴是否健全,可以在输注替可克肽(cosyntropin)后测量血清皮质醇的水平(第240章)。

一般说,要预防糖皮质激素治疗的副作用或使之减少到最低限度,最有效的办法就是降低其用量;不幸的是,这种方法并不经常可行。尤其重要的是对患者进行严密监控以发现感染的征象;典型的感染征象可以被糖皮质激素治疗所掩盖。在老年患者,尤其是那些雌激素缺乏的患者,糖皮质激素导致的骨质疏松是一个大问题(第258章)。补充钙质和绝经后补充雌激素也有助于缓解这种情况。周期性地口服双磷酸酯,预防糖皮质激素治疗导致的脊柱和髋骨矿物质密度丢失,可能是一种受欢迎的治疗方法。

A级论证文献

❶Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 2: CD001288.
糖皮质激素口服治疗慢性阻塞性肺病急性加重(科克伦数据库)。

推荐阅读

Buchman AL. Side-effects of corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol, 2001, 33: 289-294.
长期和短期糖皮质激素治疗炎症性肠病的优秀总结。
Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003, 32: 135-157.
糖皮质激素诱导骨质疏松的新近总结,包括在诊断和预防方面的两难境地。

(王贤才,郑伯承 译;曾汉英,冯世良 校)

第 32 章

前列腺素、阿司匹林及有关化合物

Garret A. FitzGerald

花生四烯酸(arachidonic acid)为含 20 个碳原子和 4 个双键(Δ5,8,11,14:C20:4)的不饱和脂肪酸(故学名廿碳四烯酸)。以游离和酯化形式在血浆中循环,是细胞膜磷脂区的天然组分,在 sn:2 位处与甘油主键结合。花生四烯酸(AA)在各种磷脂酶 A_2(PLA_2)作用下,从细胞膜释出,特别是Ⅳ型胞质(c)PLA_2 对作为底物的 AA 亲和性很高,故作用尤烈。各种刺激包括物理改变和激素,都能促使 $cPLA_2$ 向核膜和内质网易位(此过程为钙依赖性),在此促使 AA 释出。脂类底物在三大酶类作用下代谢,即促使前列腺素形成的前列腺 G/H 合酶(prostaglandin G/H synthase),促使白细胞三烯生成的脂氧合酶(lipoxygenase)和促使环氧花生三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids)生成的细胞色素 P-450,这些产物统称**花生酸(廿碳烷)类**(eicosanoids),语出希腊:ἐικ ώσι 即指 20 碳。异二十烷类(isoeicosanoids)是自由基,在细胞膜促使 AA 直接原位过氧化,生成前列腺素、白三烯和环氧花生三烯酸异构体。

环氧合酶通路

花生四烯酸(AA)最为人熟知的产物是前列腺素(prostaglandins),前列腺素 G/H 合酶作用于 AA 生成的有两个双键的二烯产物,以下以角码 2 表示,如前列腺 E_2(PGE_2)。前列腺素合酶 G/H 合酶促使廿碳三烯酸(C 20:3;n-6)生成一烯(Δ13)前列腺素(如 PGE_1),廿碳五烯酸(C 20:5;n-3)生成三烯(Δ5,13,17)前列腺素(如 PGE_3),后者在丰脂鱼中甚多。

前列腺素 G/H 合酶以同一形式的双体,插入内质网膜。此酶含环氧合酶(COX)和氢过氧化物酶活性,促使 AA 逐步转化为不稳定的环式内氧化物(cyclic endoperoxides)、前列腺素 G_2 和前列腺素 H_2(图 32-1)。前列腺素 H_2 发往下游异构酶和合酶,它们以细胞特异性方式表达,产生为时短暂的产物前列腺素。现在还不清楚 AA 是如何特异性分发给前列腺素 G/H 合酶(通称 COX)以及前列腺素 H_2 是如何到达下游酶的。前列腺素激活 G 蛋白耦联的膜受体。现已鉴定到两个 COX 基因。COX-1 多数细胞都有结构性表达;COX-2 可由细胞因子、切应力(shear stress)和肿瘤诱发物(tumor promoter)上调。这些情况揭示 COX-1 促成的前列腺素是为日常功能服务的,如对胃上皮细胞的保护作用和内环境稳定作用(见后文),而发炎和癌症时的前列腺素主要是由 COX-2 生成的。两种同工酶都接受发育调节,在人类炎症时都可促使前列腺素的生成;在人类动脉硬化斑和类风湿性关节炎病人的骨膜组织中,二者都有表达。

COX-2 缺失可使植入和生殖发生多种缺陷,这些动物很难繁殖,所生后代不同程度存在心肌纤维化、骨缺陷、炎症反应障碍等缺陷。现在还不清楚遗传背景对这些表型的影响达到什么程度。有报道指出 COX-1 缺失可使某些炎症反应出现障碍。COX-2 基因缺失时,动脉导管开放发生增多。虽然单是 COX-1 缺失不会造成动脉导管开放,但合并 COX-1 缺失,可使 COX-2 敲除性动脉导管开放表型的频率增加。COX 和同工酶特异抑制剂的应用提示 COX-1 和 COX-2 是在胸腺发育的不同时间以空间分离的方式表达的,影响 T 细胞的成熟。缺少一种同工酶,似能对另一种同工酶的表达产生不同的组织依赖性影响。

COX-1 和 COX-2 都已提取到晶状体,二者在原子水平是极为相似的(图 32-2)。有一点不同是底物到达 COX-2 的 COX 催化部位的顺应性疏水隧道(accommodating hydrophobic tunnel)更强,故底物特异性范围更大。还有一点不同,即 COX-2 的疏水通道有一侧囊,这是该酶选择性抑制剂作用的结构基础。虽然免疫金检查(immunogold studies)提示两种同工酶的亚细胞分布相似,但在异源表达系统中对下游酶的耦联偏好仍有不同,在活体内当亦如此。COX-1 更易与血栓烷合酶和前列腺素 F 合酶耦联,而

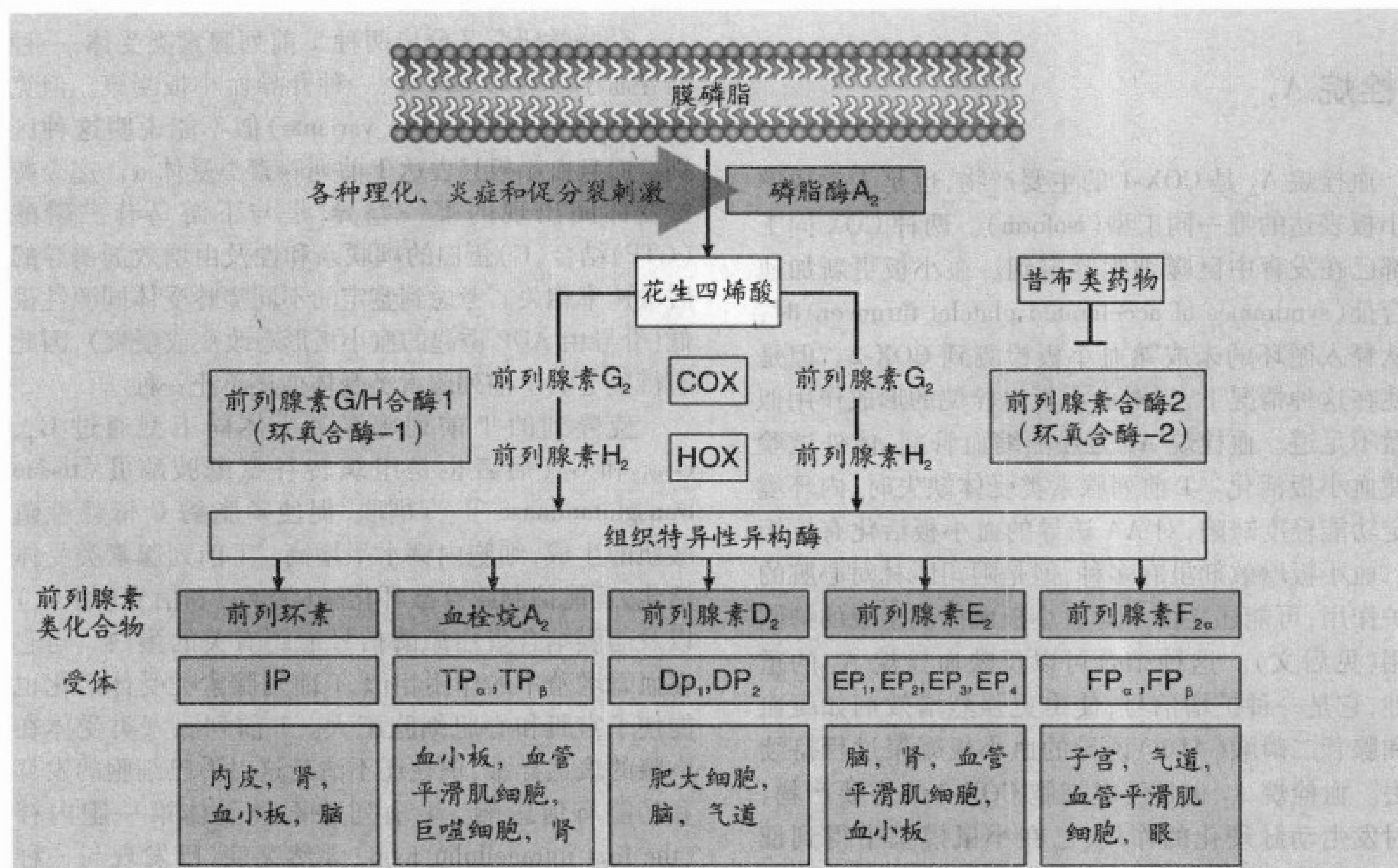


图32-1 前列腺素和血栓烷的生成和作用。花生四烯酸(AA)是含4个双键的20碳脂肪酸,它在膜磷脂酶 A_2(可被不同刺激所激活)作用下,由膜磷脂的sn 2位释出。AA由具环氧合酶(COX)和氢过氧化物酶(HOX)活性的胞质前列腺素G/H合酶转化为不稳定的中间产物前列腺素 H_2。这些合酶统称环氧合酶,有两种形式:环氧合酶-1和环氧合酶-2。昔布类药物(coxibs)选择性抑制环氧合酶-1。前列腺素 H_2 在组织特异性异构酶作用下转化为多种前列腺素化合物。这些具生物学活性的脂类激活G蛋白耦联受体超族中的特异性胞膜受体。图为各前列腺素类化合物作用突出的一些组织。EP=前列腺素 E_2 受体;FP=前列腺素 $F_{2\alpha}$受体;P=前列腺素受体;DP_2=前列腺素 D_2 受体;TP=血栓烷受体。(由FitzGerald GA,Patrono C. The coxibs,selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med,2001,345:433-442.)

COX-2则更偏向于前列腺素1合酶。两种前列腺素E合酶都已克隆到。一种是微粒体族的m-前列腺素E合酶同工酶,属*MAPEG*(即花生酸类化合物和谷胱甘肽代谢中的膜相关蛋白〈membrane associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism〉)超族,在几种系统中都与COX-2同域,而由细胞因子和肿瘤诱发物诱导。另一是胞质族的c-前列腺素E合酶同工酶,与COX-1同域,在异源共表达系统中,似偏嗜此同工酶。两种类型的前列腺素D合酶和前列腺素F合酶也都已鉴定到。估计在不久的将来,对异构酶和合酶的多样性、功能及所在位域的认识,可能会取得重大进展。

由于半衰期很短(数秒至数分钟),前列腺素类只是一种自(体有)效物(autacoids)而非循环中激素。作用为就近激活它们产生处或其附近的膜受体,可能是在被十二螺旋转运蛋白输出后发挥作用的。所有前列腺素的特异性七螺旋受体都已克隆到(图32-1)。前列环素(prostacyclin)、前列腺素 $F_{2\alpha}$ 和血栓烷 A_2(thromboxane A_2)都已鉴定到一种受体,分别是前列腺素 I_2(PGI_2)即前列腺素类受体1,$PGF_{2\alpha}$ 即前列腺素类受体F,前列腺素类受体T。PGE_2 已克隆到4种受体(E前列腺素类受体1~4),前列腺素 D_2(PGD_2)已克隆到两种受体(D前列腺素类受体1和2)。除D前列腺素类受体2外,似皆来自最早的E前列腺素类受体,同源性很高。但D前列腺素类受体2不同,它与其他受体无关,属于N-甲酰基甲硫-亮-苯丙受体超族。今后再有其他前列腺素受体出现似乎也是可能的。药物学证据显示T前列腺素类受体有两种不同的功能形式,但这种不同不是现已发现的被克隆受体(T前列腺素类受体α和T前列腺素类受体β)二羧基末端的变异所致。小鼠受体缺失研究已发现哺乳类动物前列腺素功能的多样性。

血栓烷 A_2

血栓烷 A_2 是 COX-1 的主要产物，也是人类成熟血小板表达的唯一同工型(isoform)。两种 COX 同工型都已在发育中巨噬细胞鉴定到。血小板更新加速综合征(syndromes of accelerated platelet turnover)时，能从释入循环的未成熟血小板检测到 COX-2。但是即使在这种情况下，它对血小板血栓烷的形成作用似亦微不足道。血栓烷 A_2 为强烈缩血管剂，体外试验可使血小板活化。T 前列腺素类受体缺失时，内环境稳定功能轻度缺陷，对 AA 诱导的血小板活化有抗拒性。血小板增效剂虽有多种，但是阿司匹林对心脏的保护作用，可能还是由于对血小板血栓烷生成的抑制作用(见后文)。这种结合可以反映血栓烷 A_2 的重要性，它是一种扩增信号，使由更强烈增效剂如凝血酶和腺苷二磷酸(ADP)诱导的血小板凝聚过程持续下去。血栓烷 A_2 也是巨噬细胞 COX-2 的主要产物，它对发生动脉硬化的作用，已在小鼠模型中得到证明。T 前列腺素类受体对小鼠血管损伤的增殖反应也有调节作用。血管组织中 T 前列腺素类受体表达过度，引起的一种综合征，使人想到可能是胎盘缺血引起的宫内生长滞后。

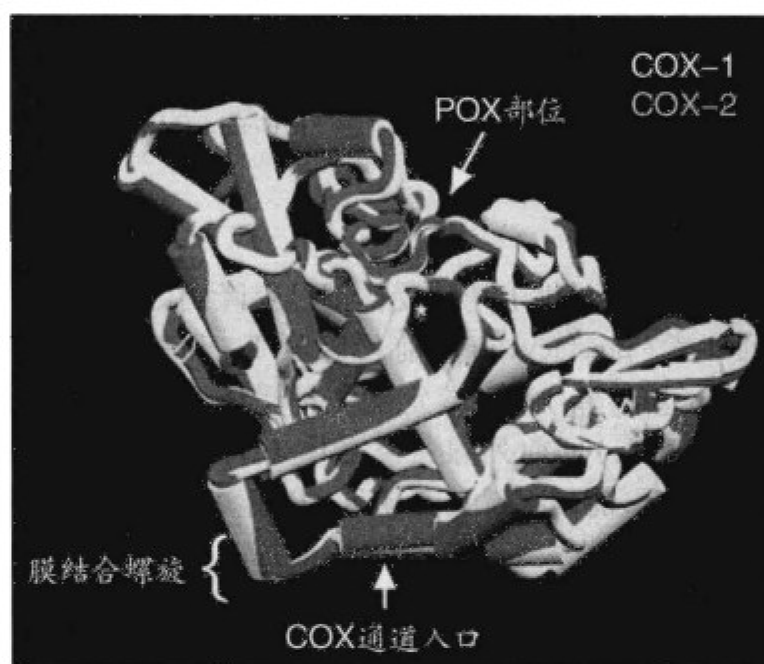


图 32-2 COX-1 和 COX-2 主链(重合)。可以不同颜色表示(译者按：原图 COX-1 为黄色，COX-2 为红色)。两种结构几乎可以完全叠合。可见形成单一膜结合部位的两性螺旋。过氧化物酶(POX)活性部位在分子对侧，与 COX 活性部位通道入口相对。COX 活性中心的实际位置以星号标示，靠近分子的中心。(由 Fitz Gerald GA, Loll P. COX in a crystal ball: Current status and future promise of prostaglandin research. J Clin Invest, 2001, 107: 1335－1337.)

药物学研究区分出两种 T 前列腺素类受体，一种介导血小板的形态改变，一种介导血小板凝聚。但克隆到的剪接变体(splice variants)似不能说明这种区别。而且血小板只表达 T 前列腺素类受体 α。迄今剪接变体间出现的唯一差异，是与下游鸟苷三磷酸(GTP)结合(G)蛋白的耦联亲和性及由增效剂诱导的脱敏速率相关。考虑到鉴定的不同嘌呤受体同源性很低(介导由 ADP 诱起的血小板形态改变或凝聚)，因此有待鉴定的 T 前列腺素类受体似还不止一种。

克隆到的 T 前列腺素类受体同工型通过 G_q、$G_{12/13}$和 G_h(后者也是组织转谷氨酰胺酶Ⅱ〈tissue transglutaminase Ⅱ〉)耦联，促使磷脂酶 C 依赖性磷酸肌醇生成，细胞内钙水平增高。T 前列腺素类受体活化，还能抑制腺苷酸环化酶(经 G_i)和信号(经 G_q)以及与膜结合蛋白激酶信号通路有关的蛋白。与它在血管增殖中的作用相似，T 前列腺素类受体活化也能使子宫肌和心肌细胞肥大。T 前列腺素类受体在胸腺的表达异常，现在还不清楚这对淋巴细胞的发育和功能有何影响。T 前列腺素类受体第一胞内袢(the first intracellular loop)天然突变，已发现与一种轻度出血体质有关，对 T 前列腺素类受体激动剂的血小板凝聚作用有抗拒性。T 前列腺素类的多态性与哮喘时对扩支气管剂的耐药性有关。

前列环素(前列腺素 I_2)

前列环素(前列腺素 I_2，PGI_2)是正常人 COX-2 的主要产物，为血小板凝聚的强烈抑制剂，所有已知激动剂和一种扩血管剂能使其作用减低。缺乏 I 前列腺素类受体的小鼠虽血压正常，但对高血压刺激(如膳食中盐量)的反应加剧。同样，T 前列腺素类受体缺乏小鼠的表现也提示 PGI_2 对疼痛和炎症的介导作用。但这些结果似受背景的影响。I 前列腺素类受体敲除的小鼠血小板，对 I 前列腺素类受体激动剂的抗凝聚作用有抗拒性。这些小鼠对血管损伤的增殖反应表现增强。血小板活化综合征如严重动脉硬化和不稳定型心绞痛时，PGI_2 生物合成增加(第 66 章和第 68 章)，也许是在血小板血管相互作用时为保持内环境稳定而作出的反应。小鼠试验证明：PGI_2 在体内对血栓烷 A_2 的血小板和血管壁作用，有特异性限制作用。

在 AA 生物合成酶中，前列腺素 I 合酶对硝化灭活作用似乎是特别敏感的。I 前列腺素类受体缺失，使载脂蛋白 E 缺乏小鼠的雌性粥样硬化保护作用受

到破坏。雌性激素上调前列腺素 I 合酶,并保护该酶,不致被自由基灭活。前列腺素 I 合酶基因转移,使啮齿动物对血管损伤的反应和狗类对血栓形成的反应减低。前列腺素 I 合酶敲除小鼠有一种表型(严重高血压和肾损害),与 I 前列腺素类受体敲除小鼠不同。COX-2 依赖性 PGI_2 形成也限制心肌细胞的氧化损伤,减低缺氧诱导的肺血管收缩,阻断血管紧张素Ⅱ诱导的肾血管收缩和系统性高血压。

前列腺素 D_2

前列腺素 D_2(PGD_2)是肥大细胞形成的主要 COX 产物。在变应性反应如哮喘和系统性肥大细胞病时释出。人类输注 PGD_2,可致潮红、鼻塞和低血压,但以后产生的 F 环代谢物可致高血压,也许是 F 前列腺素类受体活化所致。PGD_2 激活一种 G 蛋白耦联受体即 D 前列腺素类受体 1,它与其他前列腺素类受体关系密切。D 前列腺素类受体 1 缺失时,淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润锐减,啮齿动物由卵清蛋白(ovalbumin)诱导的气管反应性减轻,提示 PGD_2 可能参与对哮喘的诱导。现已发现 2 型辅助性 T 细胞表达的一种趋化受体同源分子(chemoattractant receptor-homologous molecule)(CRTH2 分子)能起 D 前列腺素类受体 2 的作用。PGD_2 通过 D 前列腺素类受体 2 诱导 2 型辅助性 T 细胞的趋化和迁移。D 前列腺素类受体 2 和前列腺素 D 合酶协同表达在人类蜕膜的胎儿-母体界面,在此参与淋巴细胞的征集。前列腺素 D 合酶表达过度,可使小鼠对卵清蛋白的支气管刺激作用作出的细胞和功能反应增强。

PGD_2 是脑中含量丰富的 COX 产物,目前对其功能意义仍未尽悉。但从敲除小鼠的观察提示:PGD_2 作用于前脑基部的蛛网膜小梁细胞,促使细胞外腺苷增加,有利于睡眠的诱导。PGD_2 水平增高,见于非洲昏睡病(第 393 章)和脑膜炎(第 312 章)。向第 3 脑室局部输注 PGE_2,对抗 PGD_2 作用,并经 E 前列腺素类受体 1 和 E 前列腺素类受体 3 诱导清醒。但如注入前脑基部蛛网膜下腔,也会通过 E 前列腺素类受体 4 诱导睡眠。软脑膜和脉络丛中,前列腺素 D 合酶高度表达,是脑脊液中的主要蛋白。前列腺素 D 合酶缺失,可使小鼠的异常性疼痛(allodynia)(对痛觉敏感)消失。前列腺素 D 合酶的另一形式见于血细胞,循环中此酶水平增高,冠心病患者中已有报道。

PGD_2 在体外能代谢为前列腺素 J_2,由此生成代谢物 15-脱氧 $\Delta(12,14)$ 前列腺素 J_2。围绕该代谢物可能充当过氧化物酶增殖物活化受体 γ(peroxisomal proliferator activator receptor γ)的天然配基,促使炎症进入消散期的可能性,已引起人们的高度关注。虽然前列腺素 J_2 及其代谢物能在体外激活核受体,但在体内是否也能形成足够浓度以发挥此作用,现仍未详。在几种动物模型中,COX-2 衍生的 PGD_2 及其可能的 J_2 代谢物,已被认为与炎症消散期有关。

前列腺素 E_2

前列腺素 E_2(PGE_2)与两种受体(E 前列腺素类受体 2 及 E 前列腺素类受体 4)耦联,并通过与 GTP 结合蛋白 G_s 耦联而使腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)活化。缺乏 E 前列腺素类受体 2 的小鼠血压正常,但对盐的敏感性增加,能产生升压激素,诱导高血压。在交感肾上腺和肾素-血管紧张素系统活化相关的缩血管张力增高情况下,PGE_2 和 PGI_2 在维持肾血流中起重要作用。在盐负荷情况下,COX-2 在近端肾小管被诱导,PGE_2 激活 E 前列腺素类受体 2,抑制肾小管对钠的回收。在生理情况下,这些前列腺素类虽不致影响肾血流,但在肾缺失时 COX 抑制是会发生肾血流障碍的,并使系统血压增高,液体潴留,或肾功能破坏。小鼠实验提示 COX-2 是这些自体调节性前列腺素的主要来源。现在尚不清楚 E 前列腺素类受体 2 及 E 前列腺素类受体 4 在介导这种情况下的 PGE_2 扩血管作用及其对肾小管钠回收的抑制上,是否也能起到显著作用。

选择性 E 前列腺素类受体 2 激动剂抑制子宫肌收缩,现正研究用于早产的治疗。COX-2 依赖性 PGE_2 激活 E 前列腺素类受体 2,促使小鼠肠息肉病的发生增多,显然是由于诱导血管内皮生长因子释出,而使血管生成。PGE_2 在胎儿循环向成人循环转型时起到复杂作用。E 前列腺素类受体 4 灭活,而 E 前列腺素类受体 2 未被灭活时,发生动脉导管开放,新生儿夭亡,提示 PGE_2 是介导 COX-2 依赖性导管改型和关闭的主要产物。围生期由于 15-PGE_2 脱氢酶(PGE_2 的主要灭活酶)的诱导,可使该物水平突降。通过 EP4 受体的 PGE_2 信号水平减低,即可诱导导管改型(重塑)。此酶缺失时,整个围生期 PGE_2 均将保持高水平。反之,前列腺素水平高,即通过 E 前列腺素类受体 4 介导导管开放。E 前列腺素类受体 2 和 E 前列腺素类受体 4 似还与免疫功能有关:前者抑制 T 细胞增生,二者对体内抗原呈递功能都有调节作用,又都参与 T 细胞因子(Tcf)/淋巴增强因子(Lef)介导的转录活化。此外,E 前列腺素类受体 2 和 E 前列腺素类受体 4 在骨的发育和重塑中还有相互作用。

体外试验 E 前列腺素类受体 4 拮抗剂限制破骨细胞的产生和骨吸收，而 E 前列腺素类受体 2 缺失则使骨化生强度减低。E 前列腺素类受体 4 激动剂减少啮齿动物的骨损失，刺激造骨细胞的生成，提示有可能用于骨质疏松时。

E 前列腺素类受体 1 和 E 前列腺素类受体 3 都通过 G_q 耦联以使磷脂酶 C 活化，并以肌醇磷酸介导细胞内钙增加，而与 T 前列腺素类和 F 前列腺素类受体相似（见后文）。E 前列腺素类受体 3 还经 G_i 抑制腺苷酸环化酶。这些受体亚型的活化，可能促使表皮生长因子受体的一种金属蛋白酶依赖性反式激活（metalloproteinase-dependent transactivation），与 PGE_2 在癌症时的增殖作用也可能有关。细胞因子白介素 - 1β（interleukin - 1β）水平诱导 COX - 2 和 m - 前列腺素 E 合酶在血脑屏障上的协同表达，而使脑和脊髓中 E 前列腺素类受体得以激活。对多种内源性和外源性热原（pyrogen）发生的发热反应，似乎是由终板血管器的神经元中 E 前列腺素类受体 3 活化介导的，位于视前区中线处。脊髓 E 前列腺素类受体 1 介导异常性疼痛（allodynia）①，即与 I 前列腺素类受体和前列腺素 D 合酶产物相似（见前文），而 E 前列腺素类受体 3 对小鼠似引起痛觉过敏（hyperalgesia）。但是这些在鼠类模型中观察到的情况，对人类疼痛症候有何意义，仍待澄清。E 前列腺素类 1、3 受体似介导前列腺素 E 同类物（如用于引产的米索前列醇〈misoprostol〉）的子宫肌收缩作用。

E 前列腺素类受体 3 与 T 前列腺素类受体相似，也能介导血小板凝聚。高浓度 PGE_2 可因激活 I 前列腺素类受体而使血小板功能受到抑制。这些功能重合及其对药品开发的意义问题，现在才开始探索。同样，E 前列腺素类亚型的作用，也能受不同组织表达的影响。前列腺素 E 同类物的细胞保护作用，在鼠胃是由 E 前列腺素类受体 1 介导的，而在肠中是由 E 前列腺素类受体 3、4，结肠是由 E 前列腺素类受体 4。

前列腺素 $F_{2\alpha}$

迄今还只克隆到 $PGF_{2\alpha}$ 的一种 G 蛋白耦联受体，F 前列腺素类受体。它与 G_q 耦联，能激活磷酸酯酶 C 依赖性胞内钙增加，终使蛋白激酶 C 或 ρ 依赖性激酶活化。F 前列腺素类受体活化对分娩至关重要。缺乏此受体小鼠足月时不能娩出正常胎儿，因为它不能诱导催产素受体，增高的孕酮水平不能正常下降。卵巢切除术能恢复对催产素的反应，而使分娩成功。COX-1 衍生的 $PGF_{2\alpha}$ 似与 F 前列腺素类受体相互作用，促使黄体溶解（luteolysis）。以后 COX-2 上调，其产物包括 $PGF_{2\alpha}$ 和血栓烷 A_2 在分娩末期发挥作用。$PGF_{2\alpha}$ 及其 15 - 羟代谢物在鱼类是起雄性信息素（male pheromones）作用。

F 前列腺素类受体还在眼睫状体表达，此受体激动剂临床已用于青光眼病人眼压增高的治疗。受体活化可使血管收缩，支气管收缩，血管平滑肌细胞增生，心肌细胞肥大。但是这种前列腺素在心肺疾病中有何作用，所知尚少。同样，体外试验 F 前列腺素类受体能阻断前脂肪细胞（preadipocyte）分化，但此受体对肥胖是否有作用，仍未尽悉。

前列腺素 F 合酶是醛酮还原酶（AKR）中成员，促使前列腺素 H_2 还原为 $PGF_{2\alpha}$，PGD_2 还原为 9α 11β - 前列腺素 F_2，现知它能使视黄醛（retinal）还原为视黄醇（retinol）。前列腺素 F 合酶至少有两种同工型，最初是从肝和肺鉴定到的。前列腺素 F 合酶与 20α - 羟类固醇脱氢酶关系密切，后者为一醛酮还原酶，可使孕酮灭活为 20α 孕酮，这对保持妊娠极为重要；非类固醇抗炎药（NSAIDs）对此有抑制作用。前列腺素 F 合酶除表达于肺的有收缩作用组织外，还见于淋巴细胞、脊髓和肝。

异花生酸类

异花生酸类（isoeicosanoids）是 AA 酶产物经自由基催化而成的异构体。前列腺素异构体异前列烷（isoprostanes）最初是 AA 过氧化后在膜中原位形成的。由于它是不能屈曲的分子，因此可使膜遭受氧化剂的损伤。形成后可被磷脂酶裂解。有此功能的内源性磷脂酶尚无所闻，但分泌 Ⅱ 型 PLA_2 和血小板活化因子乙酰水解酶体外试验有此功能。异前列烷是比前列腺素复杂得多的族类。从理论上说，每种前列腺素都能通过这种机制，形成 4 大化学类别（异前列烷Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ）64 种异构体。

异前列烷中研究最多的可能是异前列烷 $F_{2\alpha}$ - Ⅲ，为前列腺素 F 异构体，即 8 - 异 - $PGF_{2\alpha}$，偶充 T 前列腺素类受体处配基，调节血小板功能，诱导血管平滑肌细胞收缩。其他异前列烷的生物学作用不同，如激活其他花生酸类 G 蛋白耦联受体，或在体外为核过氧化物酶体增殖物活化受体充当配基。但是现在还不了解如果体内达到这样的浓度，是否会激起这样的反应，并在人类疾病中，引起氧化应激的临床征

---

①allodynia 指皮肤正常的情况下可由无害刺激引起的疼痛。
——译者

象。由于异前列烷类化学性质稳定,在循环中运行,由尿排出,因此能否作为体内脂类过氧化指标,已引起人们的广泛关注。临床发生氧化应激症候(如缺血后组织再灌注)期间,尿中异前列烷类增多,已从高胆固醇血症患者的动脉硬化斑、循环中低密度脂蛋白和尿,Alzheimer 病患者的老年斑、脑脊液、血浆和尿中,检测到异前列烷类水平的增高。由于前列烷 $F_{2\alpha}$ - Ⅲ在尿中含量很少,可由 COX 依赖性机制产生,因此人们主要关注的是含量丰富的Ⅳ类成员如8,12 - 异 - 异前列烷 $F_{2\alpha}$ - Ⅳ的预测价值。尿中异前列烷类定量,可以作为临床试用抗氧化剂的剂量与病例选择的合理依据。

环氧合酶抑制剂

COX 抑制剂有以下 3 类:阿司匹林,传统非类固醇抗炎药(NSAIDs),以及特异性作用于 COX-2 的 NSAIDs 亚类:昔布类药物。

阿司匹林

阿司匹林可使前列腺素 G/H 合酶紧靠(但非就在)COX 催化部位的一个丝氨酸残基(Ser^{529})乙酸化。庞大乙酰残基的插入,即可防止底物进入催化部位(图 32-3)。无核的血小板产生新蛋白的能力很小,因而成为阿司匹林作用的细胞目标。此作用的主要临床意义有二:首先,所用阿司匹林剂量虽只能部分阻断血小板 COX-1 产生血栓烷 A_2,但它有积累作用,在每日反复用药后,终能达到最大抑制效果。这就是小剂量(如 75 mg/d ~80 mg/d)阿司匹林疗法的原理(第 67 章 ~第 69 章)。这样的剂量服用 3 ~4 日后,即达稳态,可以得到大剂量阿司匹林时同样保护作用,而对药物的接触和药物相关副作用则可减少。一次服用负荷量阿司匹林 < 160 mg,可使血小板 COX-1 完全抑制。相形之下,有核细胞如内皮细胞等,因能合成新的前列腺素 G/H 合酶,故用药数小时后即可产生 PGI_2 而由阿司匹林的影响恢复。

阿司匹林作用机制的另一含义是:当血小板血栓烷 A_2 被完全抑制后,必须产生新的血小板后,才能消除阿司匹林影响。恢复血小板功能,只须血小板再生达到正常血小板数的 10%,但是阿司匹林对骨髓巨核细胞的影响,估计要经 1 ~2 日才能消除。阿司匹林抑制 4 ~5 日后血小板开始恢复功能,12 ~14 日内恢复完全,这与血小板更新时间是相符的。阿司匹林隔日用药方案,就是根据这条原理制定的,这样在稳态情况下,估计对心肌的保护可以收到同等效果。

迄今为止,对心血管病时应用较大还是较小剂量阿司匹林,尚未对其疗效作过大规模前瞻性比较研究。每日用量 81 mg、324 mg 和 1300 mg,都能使心肌

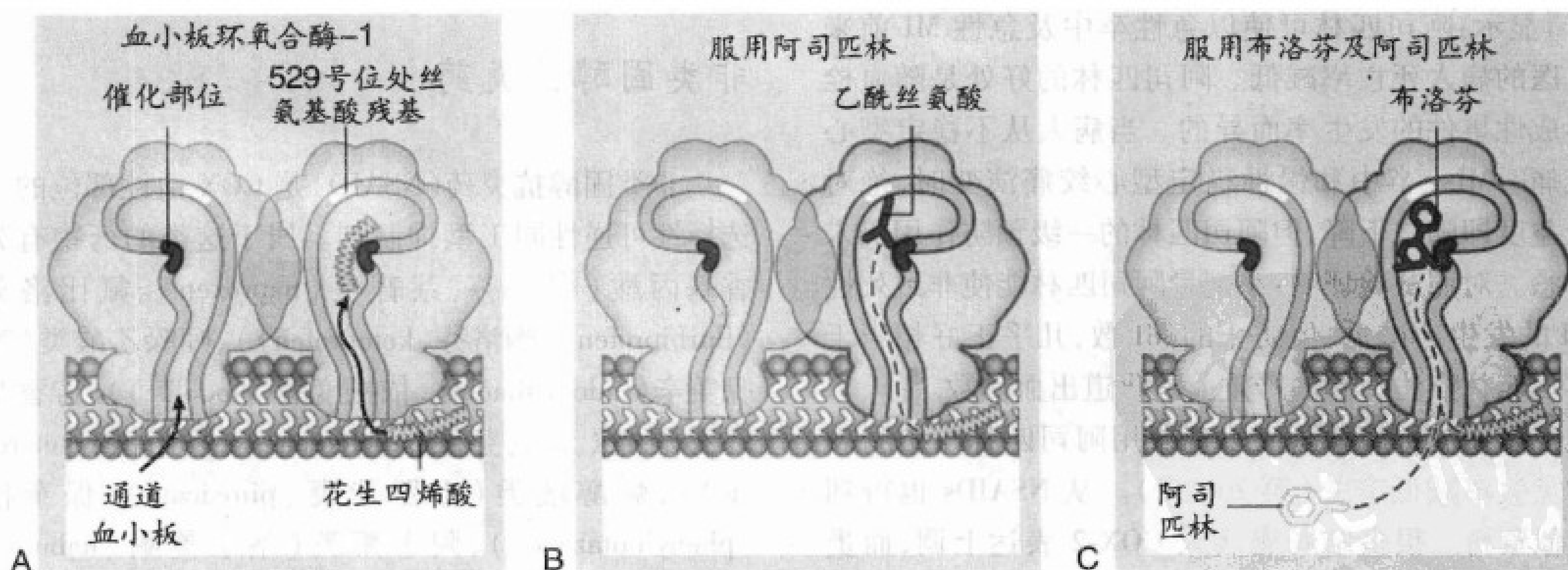


图 32-3 图中血小板前列腺素 G/H 合酶 - 1(环氧合酶 - 1)绘作双体;花生四烯酸(AA)底物经通达酶核心的疏水通道到达催化部位(A)。阿司匹林使靠近(但非就在)血小板环氧合酶 - 1 催化部位即 529 号位上一丝氨酸残基不可逆性乙酰化,而阻止 AA 的到达(B)。大量乙酰残基的插入,使得在该血小板存活期间,AA 都不能代谢为环式内过氧化物前列腺素 G_2 和前列腺素 H_2。由于前列腺素 H_2 由血栓烷合酶代谢为血栓烷 A_2,故阿司匹林阻止这些血小板产生血栓烷 A_2,直至再有新的血小板生成。非类固醇抗炎药如布洛芬对催化部位为可逆性竞争性抑制剂(C),可使血栓烷 A_2 的形成在用药期间受到可逆性抑制。布洛芬先对催化部位的占有,即可阻止阿司匹林到达目标丝氨酸。(由 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antipletelet effects of aspirin. N Engl J Med, 2001, 345: 1809 - 1837.)

梗死(MI)和死亡减低,但在安慰剂对照的研究中,对不稳定型心绞痛病人是各用上述方案的50%量(第68章)。荟萃分析提示剂量大于和小于325 mg,对MI和卒中的二级预防作用是相似的。❶在以短暂缺血性发作和轻微卒中而来就医的病人中,每日30 mg与每日283 mg剂量进行二级预防的疗效未见有何不同。但是现有资料还不足以在临床转归上对较小剂量的影响作出比较分析。由于PGI_2在体内能调节血栓烷A_2的心血管生物学情况,因此估计如果较小剂量能使PGI_2得以幸免,可能收效更好。但是即使是常规应用的小剂量阿司匹林,血栓烷A_2生物合成减少的同时,也使PGI_2合成减少。阿司匹林使流经门脉循环的血小板乙酰化。缓解型小剂量阿司匹林制品的优点是首过代谢(first-pass metabolism)高,阿司匹林脱乙酰基为水杨酸,这是一种可逆性COX弱抑制剂,使阿司匹林作用只限于体循环前。由于体循环血管组织受到保护,不致与阿司匹林接触,因此此法用药PGI_2生成不会随同血栓烷A_2受到抑制;现在尚不清楚此举在临床上是否有利。

综合分析提示:阿司匹林能使重要血管性事件包括非致死性MI和血管性死亡的二期发生率减少约25%。阿司匹林MI的二期发生率减少约30%,卒中约减少15%。❶阿司匹林对二者预防功效的差异,部分是由于血栓形成性卒中虽减少了,却因次常见的出血性卒中的增加而被抵消。较短程研究(随访约1月)显示:阿司匹林可使以急性卒中及急性MI前来就医的病人死亡率减低。阿司匹林的好处是随血栓形成性事件的发生率而异的。当病人从不稳定型心绞痛→MI→卒中和慢性稳定型心绞痛演变时,绝对受益度即随之下降,但阿司匹林的一级预防作用仍未尽悉。对照试验证明:小剂量阿司匹林能使非致死性MI的发生率减低,但防止的MI数,几乎正好相当于阿司匹林疗法引起的严重上消化道出血例数。❶

多项流行病学研究发现服用阿司匹林与结肠癌的发生率减低有关(第200章)。从NSAIDs也得到类似资料。很多结肠癌病人COX-2表达上调,而蛋白表达度已发现与肿瘤存活率相关。COX-2缺失和抑制,可使人类家族性息肉病(一种癌前损害)的小鼠模型肠息肉发生推迟。但COX-1缺失也有同样效果,二者在癌发生上有何相互作用,现仍未详。服用阿司匹林/NSAID与肿瘤发生的反相关性,除结肠外,其他原位癌亦有报道,包括乳腺、前列腺、食管和胃等处肿瘤。Alzheimer病斑中有一种或两种COX同工酶表达过度的报告,但COX活力对此病的进展是否直接有关,亦待澄清。

阿司匹林除了对COX的抑制外,还已提出多种作用机制,包括对NFκB信号通路中信号分子的调节。不过这些研究中所用的浓度是不可能适合生存的。唯一的例外是干扰CCAAT-增强子结合蛋白(CEBP)β转录因子(CCAAT-enhancer binding protein〈CEBP〉β transcription factor)与细胞因子基因中启动子元件(promotor elements)的结合,体外试验时的水杨酸浓度,是大剂量阿司匹林治疗后可能在体内达到的。这可以部分说明水杨酸盐的抗炎作用,尽管作为COX抑制剂它作用弱而可逆。

阿司匹林抵抗(aspirin resistance)被用于不同情况的表述,包括有血栓形成性临床症候以及虽经阿司匹林处理COX活力或血小板功能未被抑制等情况。考虑到系统配置的重合性,只是抑制血栓烷A_2依赖性血小板活化就能以临床试验这样粗略的方法,检测到功效,是很令人惊异的。阿司匹林抵抗可以反映血小板其他活化途径在某些人中是较为重要的,但它也可能是由于药物相互作用、病人未遵嘱服药以及药动学或药物遗传学方面的个体差异。虽已服用阿司匹林,尿中血栓烷代谢物排出仍多的病人,心血管事件发生率增高。所有药物都会出现这些由不同原因造成的“抵抗”和“治疗失败”。发生这种现象的分子基础仍待阐明。

非类固醇抗炎药

非类固醇抗炎药(NSAID)是COX活性部位的非选择性可逆性同工型抑制剂。属于这类的药物有芳香基丙酸(布洛芬、萘普生〈naproxen〉、氟比洛芬〈flurbiprofen〉、酮洛芬〈ketoprofen〉)、吲哚乙酸类(吲哚美辛〈indomethacin〉、依托度酸〈etodolac〉)、芳香杂环乙酸类(双氯芬酸〈diclofenac〉、酮咯酸〈ketorolac〉)、烯醇酸类(吡罗昔康〈piroxicam〉、保泰松〈phenylbutazone〉)、阿卡酮类(萘丁美酮〈nabumetone〉)等。

由于NSAID类作用是可逆的,因此对COX-1的最大抑制只限于用药的短暂时期。又因抑制COX产生血栓烷A_2和血栓烷A_2依赖性血小板功能的能力是非线性的,对血小板功能的抵消作用更为突出。据认为,对血小板COX的抑制须达95%以上,才能对心脏起到保护作用。这是NSAID类的一般规律,只

有萘普生可能例外,有些学者发现它的药代动力学半衰期较长。有关服用萘普生和MI发生率减低关系的流行病学分析,所得结论还有矛盾。

NSAID类有抗炎、解热和镇痛作用。这些作用主要是由于PGE_2和PGI_2生成受到抑制。同样这些前列腺素,由胃上皮COX-1产生时,则有细胞保护作用。胃病是NSAID类最常见的不良效应(第137章,第138章),包含两点:即出血和胃细胞保护障碍,前者是由于血小板COX-1抑制,后者主要是由于上皮COX-1的影响。发现细胞因子能立即诱导COX-2一事,使人想到它可能成为另一单独的抑制目标,避开COX-1抑制,而使胃病减少。这就是所谓COX-2假说。

NSAIDs能防止阿司匹林到达它在血小板COX-1中的靶位。如在服用阿司匹林前2小时先用布洛芬(这是美国最常用的NSAID),即可使血小板血栓烷A_2凝聚迅速发生可逆性抑制,这是选择性COX-2抑制剂未尝见到的作用,因为人类成熟的血小板只表达COX-1。这种相互作用已从每日3次服用布洛芬的志愿者中见到,即使早晨剂量是在每日1次小剂量阿司匹林后服用的。

对乙酰氨基酚(acetaminophen)也是一种非特异性COX抑制剂。通常用于轻度疼痛和发热的剂量1000 mg,对COX只能起到部分抑制作用。但是流行病学研究提示:剂量更大(≥2000 mg)时,激起的胃肠不良反应与传统的NSAIDs无异。可以想见COX抑制程度是与剂量相关的。对乙酰氨基酚是一种很好的还原剂,有人认为它可能使COX由其活化的氧化型还原。如果对乙酰氨基酚就是这样抑制COX的,则在过氧化物张力低的情况下,作用应是最显著的。虽然有些NSAIDs可能伴有肝毒性(如双氯芬酸〈diclofenac〉),但对乙酰氨基酚则是超量(一般>10 g)时的特征(第150章)。治疗为洗胃、支持疗法和应用N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine),后者据信能使肝内谷胱甘肽恢复。

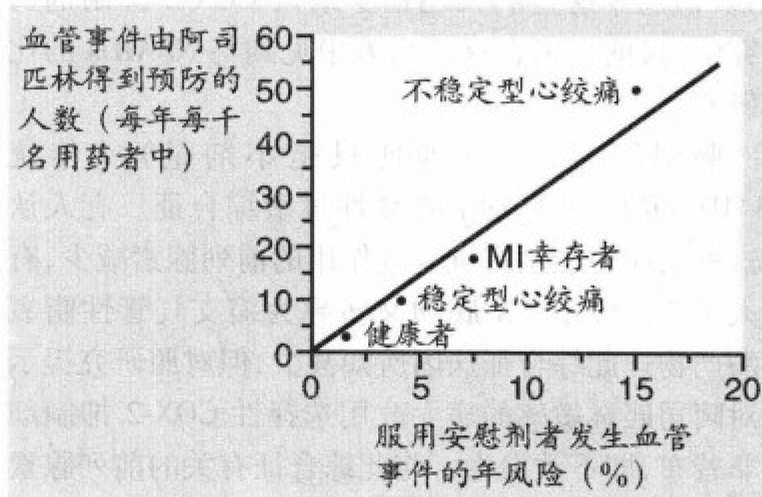


图32-4 血管并发症的绝对风险,是抗血小板预防疗法绝对效益的主要决定因素。现以不同临床情况下安慰剂对照阿司匹林试验资料作图。横轴是各类病人在安慰剂对照下发生重大血管的绝对风险,纵轴为抗血小板治疗的绝对效益,指接受阿司匹林治疗1年的1000人中重要血管事件(即非致死性心肌梗死〈MI〉、非致死性卒中及血管性死亡)得到防止的人数。(由Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest, 2001, 119:395-635.)

像阿司匹林一样,NSAIDs还有很多作用并非由于它们对COX作用的抑制所致。有报道在病人体内不会达到的高浓度下,能使信号分子受到修饰,过氧化物酶增殖物活化受体激活。另据报道,有些NSAID能使Alzheimer病淀粉样物斑块中毒性$A\beta_{(1-42)}$碎片的聚集减少。此作用似与COX抑制无关,而可能是对γ-分泌酶活力的调节。流行病学研究和小规模临床试验中,有些证据提示NSAIDs可能使Alzheimer病的发展放慢(第433章)。

遗传变异如何调节对COX抑制剂的反应,所知甚少。有人认为用药时间能影响某些NSAIDs的药代动力学表现。

选择性COX-2抑制剂(昔布类药物)

NSAIDs的相对选择性在全血中测定,根据血清中血小板COX-1产生血栓烷A_2和细菌脂多糖诱导血浆中单核细胞COX-2依赖性PGE_2生成(须以阿司匹林预处理,抑制结构性表达的COX-1)的能力。美国已有3种选择性COX-2抑制药获准应用,即塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)和伐地昔布(valde-coxib)(表32-1)。所有3种药物对炎症综合征(如慢性关节炎)的疗效皆已肯定,治疗疼痛亦有功效(第29章)。总的说来,昔布类药物的治疗似与传统NSAIDs相似,这与以下观点是符合的,即疼痛和发炎时,前列腺素主要是由COX-2生成的。但在炎症组织中,两种COX同工酶共同表达在炎症组织中,如类风湿性关节炎内衬的滑膜组织,粥样硬化斑等。志愿者应用细菌脂多糖诱导的前列腺素生成中,COX-1约占10%~15%,而在离体循环细胞中,两种同工酶都有表达。

表 32-1

昔布类药物临床药物学

	伐地昔布	塞来昔布	罗非昔布
用法	口服	口服	口服
选择性比	30 ×	7.6 ×	35 ×
始效(min)	60	60	≤45*
Tmax(h)	2.25	3	2~3
半衰期(h)	8.11	11	17
生物利用度(%)	83	—	93
蛋白结合(%)	98	97	87
代谢	P450(3A4及2C9)和葡萄糖苷酸化	P450 2C9	胞液酶还原
排出	90%由尿(已改变);10%由粪便	27%由尿;57%由粪便(已改变)	72%由尿;14%由粪便(未改变)

*有些研究指出罗非昔布可在27分钟内止痛。

Tmax=最大浓度时间。

资料来源:Prescribing information for rofecoxib(Merck & Co. Inc);Prescribing information for celecoxib and valdecoxib(Pharmacia);未发表资料。

考虑到这些情况 COX-2 抑制剂获准临床应用的试验,是以内镜检查所见为依据的,即在服用剂量与由某一传统 NSAID 获得同等疗效时相当的剂量后,由内镜发现的消化道溃疡形成的较少。在所有这些比较研究中,塞来昔布、罗非昔布和伐地昔布都表现很好,符合"COX-2 假说"。有一项研究服用罗非昔布病人合并溃疡(主要是消化道出血和穿孔)的发生率,由服用传统 NSAID 萘普生时的约 4%,降至 2%。●另一项研究是以塞来昔布与两种 NSAID 即双氯芬酸和布洛芬比较。结果发现就预定消化道终点而言,塞来昔布并不比双氯芬酸明显为好。离体分析提示塞来昔布的选择性与双氯芬酸和另两种老药尼美舒利(nimesulide)和美洛昔康(meloxicam)相似。双氯芬酸和塞来昔布分别使血清血栓烷 B_2 平均下降 50% 和 30%。但由于对血小板 COX-1 和血栓烷 A_2 依赖性血小板凝聚的抑制间不是线性关系,因此二者都不是抑制血小板功能。与布洛芬的情况不同,罗非昔布也不与阿司匹林相互作用,符合它对 COX-2 的倾向性。双氯芬酸是西欧最常用的 NSAID。

罗非昔布与萘普生比较,接受萘普生治疗的病人中,MI 发生率只有 1/5,但这可能是偶合,因为该研究中发生的 MI 不到 80 起。但也可能是萘普生有心脏保护作用(见前文),或者是罗非昔布有心血管毒性,因为在 PGI_2 明显减少的同时,血小板未被抑制,而如果是阿司匹林是会有此作用的。I 前列腺素类受体缺失(在小鼠中可致血栓烷 A_2 对血小板和血管组织的作用增强),不会诱导自发性血栓形成,而是强化对促凝刺激的反应。估计这类药物都会有此作用,但它只与发生血栓形成风险增加的病人有关。这种设想与低至中度血栓形成风险病人可以安全服用罗非昔布与塞来昔布的总体研究结果是符合的。但对高风险病例如何,资料甚少。

目前昔布类药物可能对心血管系统有害还只是一种设想,而非确切的事实。如果对高危病人,昔布类须与一抗血小板药合用,那就要确定昔布类或 NSAID 与小剂量阿司匹林在胃肠作用上有何不同,是否能与具有抗炎和心脏保护作用的大剂量阿司匹林相当。

据现有经验,昔布类和 NSAIDs 的肾脏不良效应(液体潴留和血压增高)是相似的。PGE_2 对肾小管中钠与水回收有重要作用,PGI_2 则是调节钾的回收。前已提及,二者都能调节肾血流,特别是在肾功能缺失的情况下。报道的不良效应提示:接受 COX-2 抑制剂病人中,高血压和液体潴留发生率是剂量依赖性的。但保持肾血流,只有在血管收缩张力增加,如心脏、肝或肾衰竭病人继发醛固酮增多时,扩血管性前列腺素类如 PGI_2 和 PGE_2 才是特别关键的(见前文)。但迄今这些病人还很少纳入 COX-2 抑制剂的研究中,目前也未在这些病人中见到与 NSAIDs 的比较研究。

服用阿司匹林(即使只是小剂量)或传统 NSAIDs 病人,有时发生哮喘性过敏综合征。有人认为这种反应可能是有抗变应作用的前列腺素减少,有些人可能是由于 AA 底物又转导为缩支气管性脂氧合酶产物。此综合征病因所知甚少,但对照研究提示如对阿司匹林敏感的病人改用选择性 COX-2 抑制剂罗非昔布,即不致发生。与此综合征有关的前列腺素似来自 COX-1。

像 NSAIDs 一样,人们对昔布类在癌症化学预防和 Alzheimer 病治疗中的可能作用,也极关注。根据安慰剂对照试验,塞来昔布已获准用于结肠的癌前损害:家族性腺瘤性息肉病的治疗(第 200 章)。但是现在尚不清楚:对 COX-2 的选择性抑制,何以与对两种同工酶同时抑制相当,以及这些药物在癌症预防中作用如何。

A 级论证文献

❶Antithromobotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for preventiun of death, MI, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002, 342: 71 - 86.
抗血小板治疗预防高危病人死亡、心肌梗死和卒中的协作荟萃分析。

❷Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest, 2001, 119: 39s - 63s.
抗血小板药剂量、疗效和副作用间关系。

❸Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2000, 343: 1521 - 1528.
罗非昔布和萘普生对类风湿性关节炎病人上消化道毒性作用的比较。

推荐阅读

FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med, 2001, 345: 433 - 442.
环氧合酶-2 选择性抑制剂昔布类药物的综述，侧重在胃肠不良反应和心肾作用方面。

FitzGerald GA. Parsing an enigma: The pharmacodynamics of aspirin resistance. Lancet, 2003, 361: 542 - 544.
NSAIDs 及其可能相互作用的评述。

Narumiya S, FitzGerald GA. Genetic and pharmacologic analysis of prostanoid receptor function. J Clin Invest, 2001, 108: 25 - 30.
前列腺素类受体遗传和药物学表现的综述。

(王贤才 译；王小磊，高摄渊 校)

第 33 章 抗血栓形成疗法

Jack Hirsh

抗血栓形成疗法(antithrombotic therapy)改变天然内环境稳定机制(第 162 章),对有血小板或血管功能失常(第 177 章)以及有血栓形成性病变或处于超凝状态(hypercoagulable state)(第 180 章)的患者尤为适用。很多药物都能从不同方面干扰凝血系统,有时彼此还有协同作用。近年来大量随机临床试验产生的很多循证文献,为各种临床情况下抗血栓形成疗法的应用开拓了道路。

抗血栓形成药

口服抗凝剂

半个多世纪以来,维生素 K 拮抗剂是唯一可供临床应用的口服抗凝剂。但是随着针对单个酶类的新口服药的开发和临床评估,可能在不久的将来情况就会发生改变。维生素 K 拮抗剂是香豆素(coumarin)衍生物,应用最广的是华法林(warfarin)。香豆素类的抗凝作用是由于它对维生素 K 还原酶的抑制,此酶可使 2,3 - 环氧化物(2,3-epoxide)(维生素 K 环氧化物)还原,而使维生素 KH_2 匮乏。产生有活性功能(γ - 羧化)凝血蛋白(Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子)和抗凝蛋白(蛋白 C 和蛋白 S)都需要还原型维生素 K(第 178 章,第 179 章)。食物中维生素 K_1 能改变香豆素的这些作用,因为它能以一种对华法林不敏感的维生素 K 还原酶,使其还原为维生素 KH_2(图 33-1)

华法林在胃肠道吸收迅速,几臻完全。半衰期约 40 小时,但显效迟(2 ~ 7 日,视剂量而定),治疗停止后 5 日,抗凝作用还不能完全恢复。华法林剂量 - 效应关系个体差异很大,故须严密监测药效,以防用药不足或过多。实验室监测是测定凝血酶原时间,并以国际标准化比率(INR)报告。INR 反映 4 种维生素 K 依赖性促凝性凝血因子中的 3 项(凝血酶原和Ⅶ、Ⅹ因子)。华法林治疗开始时,INR 主要反映Ⅶ因子的抑制作用,此因子的半衰期只约 6 小时,而在维持疗法期间,所有 3 种维生素 K 依赖性因子都可使 INR 增高。华法林的剂量效应受很多因素影响,包括年龄、肝病、膳食中维生素 K_1、遗传因素、并用药物、病人依从性和剂量调整不当等。这些因素中,剂量调整不当和通过教育提高病人在治疗中的顺应性,是最易矫正的。防止华法林治疗开始时抗凝过度,日量平均可用 5 mg,预计 5 ~ 6 日可达稳定抗凝(和抗血栓形成)效果。老人对华法林较为敏感,始量应减至(3 ~ 4) mg/d。

有证据显示:以抗凝管理服务和计算机辅助核算调控剂量,能提高华法林监测的可靠性。利用轻便刺指监测器的重点测试,可使监测工作更为方便,对频繁外出旅行的忙碌病人尤为适宜。

华法林指征

华法林可用于心房颤动(AF)病人的复发性系统性栓塞(第 59 章)、瓣膜性心脏病(天然、人工和机械性心瓣膜)病人的系统性动脉栓塞(第 72 章)、静脉血栓栓塞症的一级和二级预防(第 78 章,第 94 章)、高危病人急性心肌梗死(MI)的预防(第 69 章)以及急性 MI 病人卒中、MI 再发和死亡的预防等情况。各种适应证时的目标 INR 都建议为 2.5(范围 2.0 ~ 3.0),但机械性瓣膜时例外,INR 建议为 3.0(范围 2.5 ~ 3.5)。有些血栓形成病人由于抗磷脂综合征的存在,所需 INR 可能比 2.0 ~ 3.0 还高(第 180 章)(表 33-1)。

剂量和监测

如须迅速收到抗凝效果,肝素与华法林一开始即

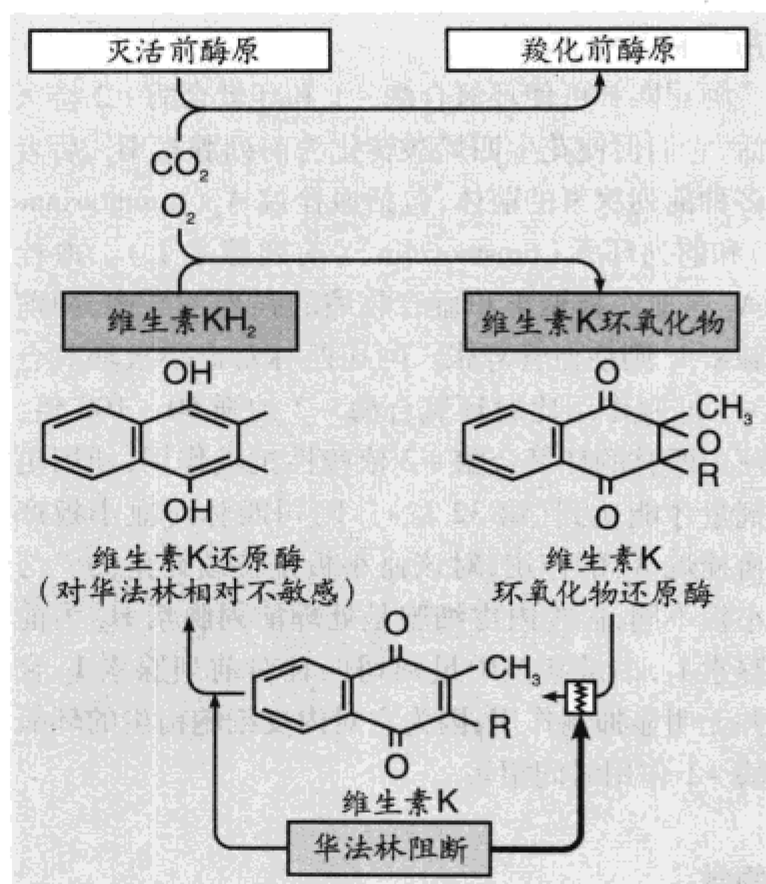


图 33-1 华法林抑制维生素 K 环氧化物还原酶,致使细胞内维生素 KH_2 匮乏(肝细胞内)。凝血蛋白由功能灭活转为活化(通过 γ-羧化),必需维生素 KH_2。华法林的抗凝作用可被食物中维生素 K_1 所矫治,因为它能由对华法林不敏感的维生素 K 还原酶还原为维生素 KH_2。

应同时应用,重合时间不少于5 日。华法林不要用负荷量,因为用估计的维持量(约5 mg/d)较为安全,一般可在4~5 日后达到 INR 2.0,而待 INR 达到治疗范围2 日后,肝素即可停用。如治疗不很急迫(如慢性稳定性房颤),同样剂量的华法林,可在院外启用。

如以维持量开始治疗,第一次 INR 测定可延至第2~3 日,以后每日测定,直至 INR 到达治疗范围。INR 测定开始 1~2 周中,每周 2~3 次,以后视 INR 结果稳定情况酌为减少。

如 INR 仍保持稳定,可将测定频度减为4 周1 次,如 INR 偏离治疗范围,须对剂量进行调整,应按每周剂量逐渐调整(如将周量改变 10% ~20%)。停药1~2 日再以同样剂量恢复用药的做法是不合理的,不应采用。鼓励病人作好用药剂量和 INR 效应的记录。

不良效应

与华法林相关的出血,随 INR 水平而增多,INR 达4.0 时明显增加,INR >5.0 时,增加尤剧。与 INR 2.0~3.0 时比较,INR4.5 时发生大出血的风险约增加2~3 倍;INR 5.5 时增长约5 倍;INR >6.0 时可达8~10 倍。同时服用阿司匹林、65 岁以上老人以及有卒中、消化道出血和严重并存疾病等病史的病人,出血风险亦增加。老人对华法林更为敏感,达到治疗范围所需的剂量较低,即使 INR 尚在治疗范围内,发生出血(包括颅内出血)的倾向也会增加。能与华法林相互作用的药物很多,老人服用一种或几种这类药物的可能性也更大。正在接受华法林治疗的病人,如须新添任何药物,联合用药初期,INR 监测更须增加。

华法林作用的矫治

矫治华法林抗凝作用的方法有三:停止用药可使 INR 在5 日左右恢复到基线水平;应用维生素 K_1,6 小时后抗凝作用即可减低,24 小时恢复;输注新鲜冷冻血浆,可使抗凝作用立即消除。

INR 增至5.0 的病人,可以适当减量的方法进行矫治。已发生出血或 INR >5.0 的病人,可能须以维生素 K_1 治疗,更快矫治。严重出血的病人,除维生素 K_1 外,常须并用新鲜冷冻血浆。INR 增至危险水平,但病人尚未发生出血,应给予维生素 K_1,剂量 1~10 mg 不等,视 INR 酌定。INR 5.0~10.0 时,口服维生素 K_1 1~2 mg,一般不到 24 小时即可使 INR 减至 2.0~3.0。口服和静脉注射都可收到预期效果,皮下注射维生素 K_1,收效难以预计。故一般推荐口服疗法,但如须迅速矫治,应由缓慢静注法给药。

表 33-1

为口服抗凝治疗推荐的治疗范围

适应证	INR
预防静脉血栓形成(高危手术) 治疗静脉血栓形成 治疗肺栓塞 预防系统性栓塞 组织心瓣膜 瓣膜性心脏病 心房颤动 复发性系统性栓塞 心肌病	2.0~3.0
机械性人造瓣膜(高危) 急性心肌梗死	2.5~3.5

血小板活性药物

血小板活性药物(platele-active drugs)是在血小板活化或聚集的不同阶段进行抑制,前者如阿司匹林、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、双嘧达莫(dipyridamole),后者如糖蛋白(GP) Hb/Ⅲa拮抗剂、阿昔单抗(abciximab)、伊替非特(tirofiban)、埃替非巴肽(安普利肽)(eptifibatide)(图 33-2)。

阿司匹林及其他环氧合酶抑制剂

阿司匹林

据50项以上心血管二级预防试验的荟萃分析,有证据显示:阿司匹林可使心血管病患者的血管性死亡减少约15%、非致死性血管病减少约30%(表33-2)。●阿司匹林还能防止静脉血栓栓塞症,包括髋骨手术后的致死性肺栓塞,但对这类适应证,疗效仍逊于低分子量肝素(LMWH)及华法林。●●

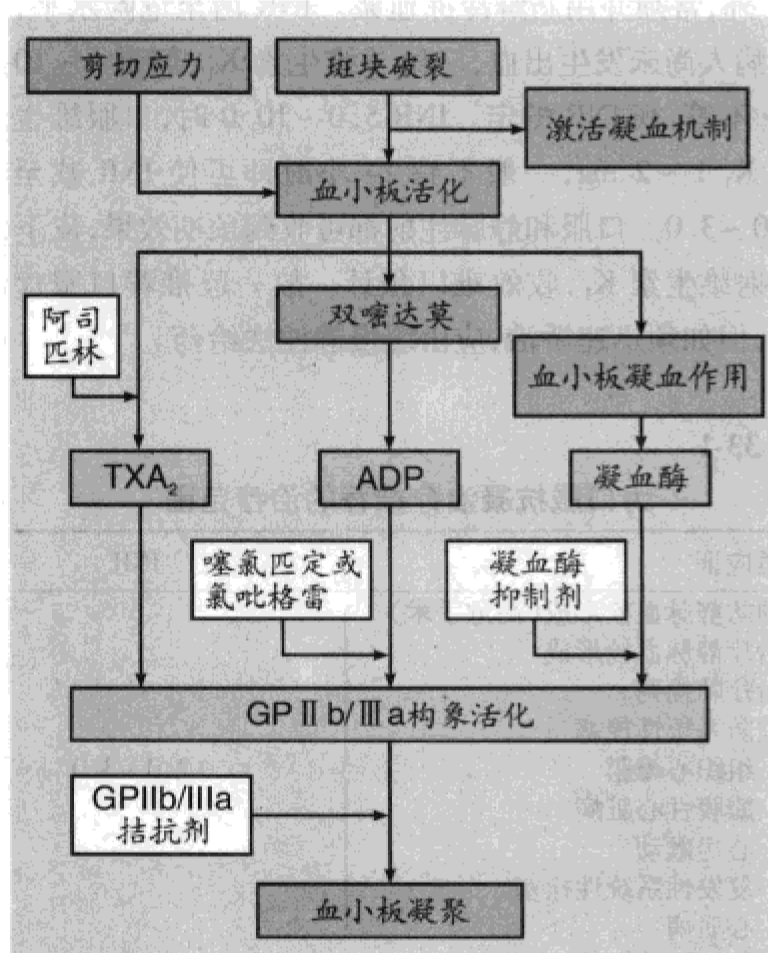


图 33-2 血小板抑制剂作用部位。TXA_2 = 血栓烷 A_2;ADP = 二磷酸腺苷。

作用机制

阿司匹林可使环氧合酶-1和环氧合酶-2持久灭活,它们促使花生四烯酸转化为前列腺素 H_2,后者是多种前列腺素的前体,包括血栓烷 A_2(thromboxane A_2)和前列环素(prostacyclin)(前列腺素 I_2)。血栓烷 A_2 是血小板聚集和血管收缩的强烈诱导剂,而前列腺素 I_2 则使血管舒张。阿司匹林对血小板环氧合酶-1抑制作用比对环氧合酶-2约强50~100倍。故阿司匹林的环氧合酶-2依赖性抗炎作用,须用更大剂量才能达到(第32章)。阿司匹林对血小板产生血栓烷 A_2 的作用,对该血小板是持续终生的。与血小板不同,血管内皮细胞是处理前列腺素 H_2 为前列腺素 I_2,小量甚至中量阿司匹林对前列腺素 I_2 合成并无明显抑制作用,因为它对内皮细胞衍生的环氧合酶-1作用时间很短。

药物学

阿司匹林在胃和上消化道吸收迅速,约于服药后30分钟到达血浆高峰浓度,半衰期约15分钟。非肠衣片阿司匹林服药后1小时即可出现血小板功能抑制,但肠衣片使作用推迟。如只有肠衣片而又须迅速收效,应将药片嚼碎。

阿司匹林可使以下药物的抗血栓形成作用增强,即华法林(高危病人),双嘧达莫(缺血性卒中病人),氯吡格雷(冠状动脉支架及急性心肌缺血病人)和肝素(抗磷脂抗体综合征孕妇防止复发性流产以及急性冠状动脉缺血病人)。阿司匹林可使大出血风险稍增,脑出血风险也略有增加。与另一抗血栓形成药合用时,也能使出血风险增加。

阿司匹林的胃肠副作用与剂量相关,小剂量(≤325 mg/d)时副作用减低。消化性溃疡和阿司匹林诱导性哮喘以及胃肠副作用严重时,阿司匹林应予禁忌。

临床应用

阿司匹林可使无痛性心肌缺血、稳定与不稳定性心绞痛、ST段增高和不增高性MI、缺血性脑血管病等病人MI及死亡率减低。●●阿司匹林对冠状动脉成形术及冠脉搭桥移植术(CABG)后亦有效,●●●还能为50岁以上无症状男子和妇女预防显症性冠心病发作。●●阿司匹林用于明显血管病时的二级预防,风险与效益比甚佳,但用于无症状者的一级预防,

表 33-2

抗血栓形成治疗 A 级推荐药概况

预防静脉血栓栓塞

普外、泌尿外和妇科手术

1. 中危普外手术:小剂量普通肝素,LMWH,弹性袜或间歇性充气压缩
2. 风险较大的普外手术:小剂量普通肝素,LMWH,间歇性充气压缩
3. 妇科良性病变的大手术:小剂量普通肝素 12 h 1 次
4. 妇科恶性病变的广泛性手术:小剂量普通肝素 8 h 1 次

重大矫外手术

1. 择期性全髋置换术:LMWH 皮下注射(手术前 12 h 或术后 12 ~24 h 开始),或调整适量的华法林(以 INR 2.5 为目标,范围 2.0 ~3.0,术前或术后立即开始)
2. 择期性全膝置换术:LMWH 或调整适量的华法林
3. 抗凝预防至少应持续 7 ~10 d。全髋或全膝置换术后无症状病人,出院时及门诊随访期间不提出常规双相超声筛检的建议

神经外科、外伤、急性脊髓损伤

1. 神经外科:颅内神经外科手术:间歇性充气压缩,必要时加弹性袜
2. 外伤病人:只要认为 LMWH 安全可用,就应尽快开始

内科情况

1. 急性心肌梗死:小剂量不分级肝素皮下注射或预防(治疗)量肝素静脉注射抗凝治疗
2. 缺血性卒中及活动障碍:小剂量普通肝素或 LMWH 或类肝素物达那肝素(danaparoid)
3. 有静脉血栓栓塞症风险的普通内科病人:小剂量普通肝素或 LMWH

静脉血栓栓塞症的治疗

急性治疗

1. 急性治疗:LMWH 或不分级肝素静注或调整适量肝素皮下注射
2. 持续用药不少于 5 d,与口服抗凝治疗重合至少 4 ~5 d

长期抗凝疗法

1. 口服抗凝禁忌或不便时:LMWH 或调整适量肝素(用至治疗量)
2. 可逆或时限性危险因素的病人,至少治疗 3 月
3. 初次发生的特发性静脉血栓栓塞症:至少治疗 6 月
4. 显症性孤立性腓肠部静脉血栓形成:至少治疗 6 ~12 周

心房颤动

1. 高危病人:

常规疗法:华法林抗凝(INR 2.5,范围 2.0 ~3.0)

华法林禁忌或病人谢绝时:阿司匹林(80 ~325 mg)

阿司匹林加固定小剂量华法林:不应采用

2. 中危病人:口服抗凝或阿司匹林

冠状动脉病(包括冠状动脉血栓形成)时的抗血栓形成疗法

冠状动脉溶栓疗法

1. 一切接受溶纤疗法的急性心肌梗死病人:到院时都应给予阿司匹林(165 ~325 mg)嚼服或咽下
2. 缺血症状 <12 h,心电图上 ST 段抬高或左束支传导阻滞病人:应作溶纤治疗
3. 症状 <12 h 病人首选纤溶药:链激酶、瑞替普酶(reteplase)、替奈替普酶(tenecteplase)或阿替普酶(alteplase)
4. 症状发生 <6 h 病人的首选纤溶药:瑞替普酶、阿替普酶或替奈替普酶

急性心肌梗死

1. 小剂量肝素疗法(5000 U 皮下注射 12 h 1 次)或 LMWH 至能下床走动(最低度)
2. 阿司匹林:非肠衣片始量 162.5 mg 嚼服(演化中急性心肌梗死的临床印象成立后尽快给予)
3. 阿司匹林维持量 75 ~162.5 mg(无限期)
4. 禁用阿司匹林的病人:应无限期服用氯吡格雷(75 mg/d)

不稳定型心绞痛

抗血小板治疗

1. 非肠衣片阿司匹林始量 162.5 mg 嚼服(不稳定性心绞痛的临床印象成立后尽快给予)。阿司匹林口服无限期持续
2. 对阿司匹林过敏或不能耐受者:噻氯匹啶(250 mg,2/d 或三氟柳(triflusal)(有此药供应的国家可用)

糖蛋白Ⅱa-Ⅱb 拮抗剂

表 33-2

抗血栓形成治疗 A 级推荐药概况(续)

1. 持续缺血或其他高危征象的病人,除阿司匹林及肝素外,静注替罗非班(tirofiban)或埃替非巴肽(eptifibatide);如有肌钙蛋白性 T 或 I 增高,指征更为强化。输注应持续 48 ~ 72 h 或至 PCI
2. 将在 24 h 内 PCI 者阿昔单抗(abciximab)12 ~ 24 h

抗凝剂

1. 肝素静注(静注剂团量约 75 U/kg,开始维持量 1250 U/h 静注,APTT 1.5 ~ 2 × 对照)或 LMWH(剂量视试验定),用于因不稳定型心绞痛住院病人,至少 48 h,或至不稳定型疼痛消失

风险增加

慢性冠状动脉病

1. 稳定型心绞痛病人无限期服用阿司匹林

冠状动脉搭桥移植

1. 术后 6 h 开始启用阿司匹林(325 mg)
2. 多数病例皆须终生服用阿司匹林

作经皮冠脉介入(PCI)病人的抗血栓形成疗法

口服抗血小板药

1. PCI 前至少 2 小时应予阿司匹林
2. 心血管病二级预防应予阿司匹林(80 mg/d ~ 325 mg/d)
3. 不能耐受阿司匹林者,可用氯吡格雷口服,负荷量 300 mg,以后 75 mg/d,术后共用 14 ~ 30d

血小板糖蛋白 Ⅱa-Ⅱb 拮抗剂

1. 一切做 PCI,特别是顽固性不稳定型心绞痛或有其他高危特征的病人,都应考虑阿昔单抗、埃替非巴肽或替罗非班

抗凝疗法

1. 肝素:如用阿昔单抗疗法,肝素剂团量应减至(50 ~ 75) IU/kg,使 ACT 达标至 >200 秒(Hemo Tec 或 Hemochron 测试)。如 ACT 未达 <150 ~ 180 秒,应去股鞘

末梢动脉闭塞的抗血栓形成治疗

1. 有脑血管病或冠心病临床迹象的病人应予阿司匹林治疗

末梢血管重建术

1. 低流量动脉重建:人工股□搭桥手术:术前开始启用阿司匹林(81 mg/d ~ 325 mg/d)
2. 抗凝:腹股沟内搭桥,如移植物发生血栓形成的风险很大,可用华法林和阿司匹林
3. 术中抗凝疗法:作大血管重建手术的病人,横行钳闭时应以肝素系统抗凝

缺血性卒中病人的抗血栓形成和溶栓疗法

急性缺血性卒中:症状发生后 3 h 内治疗

1. 溶栓疗法:如病人适合,静注组织纤溶酶原活化剂 0.9 mg/kg(极量 90 mg),可以总量的 10% 先作突击性注射,余量以 60 min 输注
2. 不推荐链激酶(临床限定的试验性情况除外)

急性缺血性卒中:病人未接受溶栓及抗凝疗法

1. 阿司匹林(160 mg/d ~ 325 mg/d)
2. 阿司匹林与小剂量肝素皮下注射预防 DVT 安全可行

预防 DVT/肺栓塞

1. 活动受限的急性卒中病人:如无抗凝禁忌,可用小剂量肝素皮下注射(或 LMWH 或肝素样物达那肝素)

预防卒中

1. 抗血小板药和抗凝:非心源性栓塞的脑缺血性事件(卒中或 TIA;粥样硬化性栓塞、腔隙性或隐原性):阿司匹林(50 mg/d ~ 325 mg/d)。初期治疗亦可以阿司匹林与缓释型双嘧达莫(25 mg/200 mg,2/d)联合治疗,或氯吡格雷 75 mg/d
2. 阿司匹林与缓释型双嘧达莫合用(25/200 mg 每日 2 次)预防卒中比单用阿司匹林收效更好
3. 不要长期口服抗凝使 INR 达 3.0 ~ 4.5
4. 心源性栓塞缺血事件:房颤可长期口服抗凝(INR 目标为 2.5,范围 2.0 ~ 3.0)
5. 颈动脉内膜切除术:术前服用阿司匹林(81 mg/d ~ 325 mg/d),术后尚须长期坚持

脑窦血栓形成

1. 急性期(即使是出血性梗死)不分级肝素

LMWH = 低分子量肝素;INR = 国际标准比率;PCT = 经皮冠脉介入;APTT = 活化部分凝血激酶时间;DVT = 深静脉血栓形成;TIA = 短暂缺血性发作。

风险与效益比即为边缘性。

阿司匹林预防心房颤动时的复发性卒中,不如口服抗凝剂,对静脉血栓栓塞症的预防作用也不如LMWH和华法林。[7,5]

双嘧达莫

双嘧达莫(dipyridamole)是嘧啶衍生物(pyrimidopyrimidine derivative),有扩血管和抗血小板作用,因提高血小板环磷酸腺苷(cAMP)①水平而使血小板功能受到抑制。常规剂型双嘧达莫吸收不一,现有一种改良释放型已使吸收提高。双嘧达莫终末半衰期10小时,主要由胆道排出。常规双嘧达莫单用或与阿司匹林合用,临床试用结果皆令人失望。但曾有卒中或短暂缺血性发作病人服用改良释放剂型,收效甚佳,单用双嘧达莫比安慰剂组卒中风险减低16%,阿司匹林与双嘧达莫合用时减低37%。[1,7]但收效良好是由于所用双嘧达莫剂量比过去试验时大(每日用量400 mg而非225 mg),还是改良释放型双嘧达莫的系统性生物利用度(systemic bioavailability)提高,现仍未详。

噻氯吡啶类

噻氯匹定(ticlopidine)和氯吡格雷(clopidogrel)都是噻氯吡啶类(thienopyridnes)药物,因作用于活性代谢物而抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板凝聚。二者皆供口服,但须待活性噻吩吡啶代谢物生成后才能显示作用。同样,血小板功能也要延至活性噻吩吡啶代谢物清除、循环中受累血小板由新形成的未受累血小板取代后才能恢复。

噻氯匹定减少短暂脑缺血及轻微卒中病人的卒中比阿司匹林更为有效,对血栓栓塞性卒中、不稳定型心绞痛、末梢血管病和CABG手术后病人的疗效,也比安慰剂为优。噻氯匹定与阿司匹林合用预防冠脉支架术后血栓形成性并发症,比单用阿司匹林或阿司匹林加华法林收效更好。但噻氯匹定有很多重要副作用,包括高胆固醇血症和中性粒细胞缺乏,还与血小板减少、再生障碍性贫血和血栓形成性血小板减少性紫癜等有关。

在几乎所有适应证中,以氯吡格雷代替噻氯匹定,疗效相等而更为安全。氯吡格雷吸收和代谢迅速,对血小板凝聚的抑制也比噻氯匹定快,口服负荷量300 mg后90分钟,即可检测到血小板凝聚的抑制。每日服用小剂量(75 mg),可使血小板功能抑制积累,须在末剂氯吡格雷服用7日后才能恢复正常。

氯吡格雷对近期有过卒中或MI和以显症性末梢动脉病就诊的病人,预防功效比阿司匹林好。[1,5,7,8]但增加的好处也很有限,约与服用噻氯匹定时相当(相对风险减少约10%)。氯吡格雷与阿司匹林合用对不稳定型心绞痛和ST段不抬高性MI病例也比单用阿司匹林要好(风险减低20%),但也要付出出血风险轻度增加的代价。氯吡格雷的耐受性似与阿司匹林相当。[1]

整联蛋白Ⅱ$_b\beta_3$(糖蛋白Ⅱb/Ⅲa)受体拮抗剂

血小板凝聚的最终共同通道是由纤维蛋白原与血小板表面有活性功能的整联蛋白(integrin)Ⅱ$_b\beta_3$(GPⅡb/Ⅲa)介导的。此过程的抑制剂有单克隆抗体人工合成的含精－甘－天冬(KGD)或含赖－甘－天冬(RGD)肽以及拟肽和非肽RGD模拟物。这些化合物皆由静脉注人,因与纤维蛋白原(及von Willebrand因子)竞相占有血小板整联蛋白受体而使血小板功能受到抑制。

阿昔单抗(abciximab,ReoPro)是小鼠/人类嵌合性7E3Fab抗体,以浓度依托性方式抑制血小板。本品在GPⅡb/Ⅲa拮抗剂中的独特性是还阻断对内皮细胞上vβ_3受体和活化型白细胞$\alpha M\beta 2$受体的结合。现在还不清楚这两项独特作用在阿昔单抗抗血栓形成功效中的意义。静脉快速注射阿昔单抗后,血小板功能很快出现障碍,须经24～48小时才能逐渐恢复。由于与其整联蛋白受体结合紧密,用药14日后循环中仍能检出小量阿昔单抗。

替罗非班(tirofiban)(MK-383,Aggrastat)是酪氨酸的非肽衍生物,血浆半衰期1.6小时,停药后对内环境稳定的影响约在4小时内恢复。

埃替非巴肽(eptifibatide;Integrilin)是合成的二硫键环七肽。作用出现和消失都很快,4小时后对血小板的作用即减低50%以上。

所有3种GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂对接受经皮冠脉介人(PGI)病人,静脉注射皆可收效,替罗非班和埃替非巴肽对不稳定型心绞痛及ST段不抬高MI病

①此处原文为AMP,似误。

——译者

例有效。●●GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂可与肝素及阿司匹林合用。还已开发出口服有效的非肽 GPⅡb/Ⅲa 抑制剂,供长期服用,但临床试用效果令人失望。

肝素和低分子量肝素

肝素

肝素的抗凝作用是由于它使血浆辅因子抗凝血酶(AT)活化,加速血浆辅因子对凝血酶、活化X因子(Xa 因子)和其他凝血酶的灭活。肝素加速 AT 对凝血酶的灭活,是因为它为酶与抑制剂结合为三聚体提供支架(图 33-3)。而 AT/肝素复合物使 Xa 因子灭活无需形成三聚体,活化 AT 与 Xa 因子结合即可。肝素虽有临床作用,但也存在生物物理学限制,这是因为凝血酶如与血小板表面结合的纤维蛋白和 Xa 因子结合,肝素与其结合并使之灭活的能力就会减低。

肝素与很多血浆、血小板和内皮细胞衍生的蛋白结合,它们都能与 ATⅢ 竞相结合肝素。肝素与血浆蛋白结合,使其抗凝作用变异不定,而与肝脏巨噬细胞的结合则是促成其剂量依赖性清除。肝素抗凝作用难以预计,须由实验室监测,就是由于这两种特性。

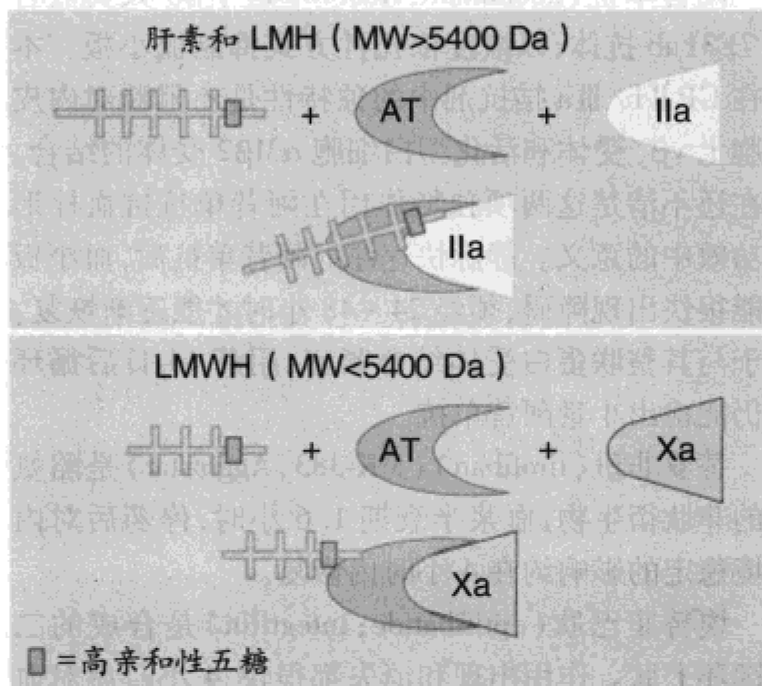


图 33-3 只有 1/3 高亲和性的含五糖肝素分子和 1/5 含五糖低分子量肝素(LMWH)激活抗凝血酶(AT)。几乎所有高亲和性肝素分子都很大,足以充当 AT 和Ⅱa 因子(凝血酶)之间的桥梁。与此相反,LMWH 分子中分子量在 5400 以上的只有 25% ~50%,这些较小的分子虽能使 Xa 因子(Xa)灭活,但不能使Ⅱa 灭活。肝素抗Ⅱa 和抗 Xa 作用虽相等,但 LMWH 的抗Ⅱa 作用是减低的。(MW=分子量;Da=道尔顿)

肝素可用于静脉血栓栓塞症的预防和治疗,●●●不稳定型心绞痛和急性 MI 的早期治疗,●●还可用于心脏手术和心肺分流(体外循环),●血管手术●以及冠状动脉成形术和冠脉支架安置期间和术后。●肝素抗凝效果一般以活性部分凝血激酶时间(APTT)监测。APTT 比率等于 Xa 抗因子 0.3 ~0.7 U 肝素水平即达治疗水平,此时很多试剂的 APTT 比率为 2.0 ~3.0。加大肝素剂量,可使出血风险增加,与抗凝效应有关。其他临床情况如近期手术、外伤和介入性操作等,也是肝素治疗期间预测出血的重要因素。

治疗静脉血栓栓塞症,肝素剂量为 80 U/kg,以后每小时 18 U/kg 持续输注,每 6 小时以有效列线图按 APTT 结果对剂量调整一次(表 78-5)。急性心肌缺血病人如已接受阿司匹林和 GPⅡb/Ⅲa 拮抗剂或溶栓治疗,肝素用量应较小(70 U/h 继以 1000 U/h)。

肝素治疗的主要并发症是出血和肝素诱致的血小板减少(HIT)。次常见并发症有肝素诱导的骨质疏松和血钙增高。与肝素有关的出血,与剂量有关,进行介入性操作和同时应用 GPⅡb/Ⅲa 拮抗剂或溶栓剂的病人,出血风险更大。

HIT 是一种由抗体介导的不良反应,可伴有静脉或动脉血栓形成。肝素治疗病人如血小板计数原因不明性下降 50% 以上,或在肝素皮下注射处发生皮肤损害,即应想到这一诊断。血小板计数减少,几乎都发生在应用肝素后的第 5 和第 15 日间,但此前 3 个月内与肝素有过接触的病人,可能发生更早。静脉血栓形成比动脉血栓形成更常见,后者外科手术病人比内科病人发生要多。

HIT 抗原是血小板因子 4 与肝素间的复合物。HIT 抗体与血小板因子 4 分子区结合,因与肝素相互作用而使分子发生构象性修饰。至少要有 12 ~14 个多糖,才能与血小板因子 4 形成抗原复合物,故分子量 >4000 Da 的肝素分子有可能引起 HIT,LMWH 引起 HIT 的比不分级肝素少。检出 HIT 抗体,诊断即可确定。

如从临床情况疑为 HIT,须予抗凝治疗,应停用肝素,代之以凝血酶抑制剂水蛭素(hirudin, lepirudin)或阿加曲班(argatroban)。急性 HIT 而无临床血栓形成征象的病人,常有静息的静脉血栓形成(可由压迫超声检得),或发生静脉血栓形成的风险很高,应考虑以血栓酶抑制剂治疗。华法林不应单独用于急性 HIT 的治疗,因其可使血栓形成过程加剧,但如在血小板增至 100×10^9/L 以上时再与一凝血酶抑制剂合用,即甚安全。

低分子量肝素

LMWH是肝素以化学方法或酶解聚(depolymerization)而成的片段,约为肝素大小的1/3(表33-3)。肝素解聚使其抗凝性能改变,故LMWH与蛋白和细胞结合较少,剂量效应更易预计,生物利用度较好,血浆半衰期也比正规肝素长。

与肝素的1:1的抗因子Xa与抗因子Ⅱa活动之比相比,低分子肝素的抗因子Xa与抗因子Ⅱa活力之比约为4:1~2:1,视分子大小情况而异。LMWH对肝素结合蛋白的结合贪嗜性,远低于肝素,故小剂量时生物利用度优越,抗凝效应也更易预计。LMWH主要由肾清除。HIT和肝素性骨质疏松的发生率也比肝素低。由于LMWH血浆半衰期较长,抗凝效应更易预计,故每日只须用药1次,无需实验室监测,更便于静脉血栓形成及不稳定型心绞痛病人的院外治疗。

LMWH对静脉血栓形成的预防和治疗有效(第78章);[2,9,11]还可用于不稳定型心绞痛和ST段不抬高的MI治疗(第67章,第68章);[3,9]对急性ST段抬高的MI病人,亦可用作溶纤治疗的辅助疗法(第69章)。[11]

纤维蛋白溶解剂

纤维蛋白溶解剂(fibrinolytic agents)把纤溶酶原(plasminogen)转化为纤溶酶(plasmin),后者再把纤维蛋白降解为可溶性片段,而使血栓消融。现有纤溶剂中,链激酶(streptokinase)和尿激酶(urokinase)皆非纤溶蛋白特异性,而重组组织型纤溶酶原活化剂(rtPA)(阿替普酶,alteplase)、沙芦普酶(saruplase)(尿激酶前体,prourokinase)及rtPA变异型替奈替普酶(tenecteplase,TNK-tPA)则为相对纤维蛋白特异性。此外,rt-PA变异型替奈替普酶和瑞替普酶(t-PA)的血浆半衰期都比rt-PA长,故可用剂团性注射(表69-5)。

链激酶是一种间接纤溶剂,它与纤溶酶原结合,使之转化为一纤溶酶样分子,再由此分子使纤溶原转化为纤溶酶。链激酶缺点不少:它有抗原性,故反复应用可能发生问题;还有变应原性,可使有些病人发冷、发热、寒战,偶致过敏反应。阿尼普酶(anistreplase,APSAC)是链激酶和解离纤溶酶原的酰化复合物,比链激酶的纤维蛋白特异性高,血浆半衰期也较长,但须纤维蛋白表面脱酰,才被选择性活化,此前是无活性的。副作用、抗原性和作用皆与链激酶相似。

尿激酶是天然产生的纤溶酶原活化剂,与链激酶不同的是它直接激活纤溶酶原,无抗原性。尿激酶广泛用于末梢血管闭塞的治疗,但因生产问题,使其应用受到限制。

沙芦普酶是尿激酶的单链前体,液相时本身酶活力甚微,如有纤维蛋白存在,即可显示纤溶活力。此酶与组织纤溶酶原活化剂(t-PA)相似,对纤维蛋白有相对特异性。

天然t-PA是血管内皮产生的。rt-PA(阿替普酶)是以重组DNA技术生产的,无抗原性及变应原性,纤维蛋白特异性高于链激酶。半衰期短,只约3.5分

表33-3

商品低分子量肝素制剂抗凝性能、分子量、血浆半衰期和建议剂量

	抗Xa与抗Ⅱa比	分子量	血浆半衰期(分)	建议剂量(国际抗Xa单位)		
				普外预防	矫外预防	急性治疗
伊诺肝素	2.7:1	4 500	129~180	2000 U SC qd	4000 U SC qd或3000 U SC bid	7000 U SC bid*
达肝素	2.0:1	5 000	119~139	2500 U SC qd	2500 U SC bid或5000 U SC qd	8400 U SC bid*
那屈肝素	3.2:1	4 500	132~162	7500 U/IC SC qd† bid		31 500 U/IC qd†
亭扎肝素	1.9:1	4 500	111	3500 U SC qd	50 U/kg SC qd	12 250 U qd*
阿地肝素	2.0:1	6 000	200		50 U/kg SC bid	
达那肝素‡	20:1	6 500	1100		750 U SC bid	1250 U SC bid

* 按体重调整的剂量;表中指70 kg病人用量。
† U/IC = 研究所Choay单位;3 ICU = 1 IU。
‡ 达那肝素钠为类肝素。
SC = 皮下;qd = 每日;bid = 每日2次。
伊诺肝素 = enoxaparin;达肝素 = dalteparin;那屈肝素 = nadroparin;亭扎肝素 = tinzaparin(Innohep);阿地肝素 = ardeparin;达那肝素 = danaparoid。

钟，以持续静注方式给药。

现已开发出截短型 rt-PA，最先问世的是**rt-PA** 即**瑞替普酶**（reteplase），为缺乏某些功能域的单链缺失突变体，半衰期约为 rt-PA 的一倍，故可间隔 30 分钟，两次剂团性注射。r-PA 对纤维蛋白的亲和性低于rt-PA，但它发生纤维蛋白原匮乏的情况也比链激酶少，尚无发生抗原性的报道。

TNK-tPa 即**替奈替普酶**（tenecteplase）是突变体 t-PA，有 3 个位点的氨基酸被取代。半衰期比 rt-PA 长，故可一次性剂团注射，纤维蛋白特异性高，对纤溶酶原活化抑制剂 - 1 的抑制作用也更具抗拒性。

新抗凝剂

现有抗凝剂的缺点，促使人们致力于开发各种新抗凝剂，作用于凝血机制中的各特定步骤。

凝血酶直接抑制剂

凝血酶直接抑制剂独立作用于 ATⅢ，使游离凝血酶和与纤维蛋白结合的凝血酶灭活。凝血酶直接抑制剂包括水蛭素（hirudin）、合成水蛭素片段（水蛭精〈hirugen〉和水蛭肽〈hirulog〉）以及与凝血酶活性部位反应的低分子量抑制剂（美拉加群〈melagatran〉及其口服药物前体阿加曲班〈argatroban〉）。这些抑制剂虽皆与凝血酶直接结合，但相互作用部位则各不同。水蛭肽获准用于冠脉成形术，阿加曲班及水蛭素获准用于 HIT 病人。水蛭素预防静脉血栓形成和急性冠脉综合征再发，优于肝素，但发生出血的较多。[●,●]虽然有一份荟萃分析提示二价水蛭素对急性冠脉综合征比水蛭素更为安全，可能也更为有效，[●]但这种更为安全有效的结果，在近期完成的急性 MI 病人 HERO-2 研究中并未得到证实。[●]阿加曲班与肝素的比研究，目前因资料有限，尚难得出结论。

Xa 因子抑制剂

根据对肝素上 AT 结合序列的认识，合成了一种对 AT 有高亲和性的五糖。对高危矫外病人的随机试验表明：五糖为接受重大矫外手术的病人预防静脉血栓形成，比 LMWH 更为有效（相对风险约减低 50%）。[●]现已设计出很多特异性小分子量和以活性部位为导向的 Xa 因子抑制剂，但还在临床早期开发阶段。

活化 C 蛋白及可溶性栓调蛋白

活化 C 蛋白（activated protein C）是天然存在的抗凝物，有血浆和重组衍生性两种。可溶性栓调蛋白（soluble thrombomodulin）是以重组 DNA 技术获得的。在各种实验室动物模型中，二者都是有效抗血栓形成剂，活化 C 蛋白能使严重脓毒症时的死亡率减低。[●,●]

组织因子通路抑制剂

组织因子通路抑制剂（tissue factor pathway inhibitor）是天然存在的抑制剂，因使 Xa 因子和Ⅶa 因子灭活而阻止凝血酶的生成。但组织因子通路抑制剂用于严重脓毒症时并发症弥散性血管内凝血（DIC），未见有何效益。

临床适应证

冠状动脉病

冠状动脉病一般是由冠状动脉粥样硬化引起的，有时伴有冠脉血栓形成（第 66 章）。显症性冠心病患者可以稳定型心绞痛、急性 ST 段抬高性 MI 和心源性猝死等出现。

无症状性冠心病和稳定型心绞痛

作用于血小板的药物如阿司匹林和氯吡格雷等，都能使无症状性冠心病和稳定型心绞痛高危患者发生急性冠脉事件的风险减低（第 67 章）。[●,●]

不稳定型心绞痛或 ST 段不抬高性心肌梗死

不稳定型心绞痛病人，阿司匹林与不分级肝素或阿司匹林与 LMWH 合用，能防止症状加剧、发展为

MI以致猝死(第68章)。●,●阿司匹林与肝素作用似有累加性。●除阿司匹林和肝素外,加用IV GPⅡb/Ⅲa拮抗剂、阿昔单抗、伊替非特或埃替非巴肽,对未作PCI治疗的不稳定型心绞痛病人能使疗效稍见增加(机会比0.91),而对进行经皮冠脉重建术(percutaneous coronary revascularization)病人则受益匪浅(机会比0.62)。●,●须作冠脉成形术的不稳定型心绞痛病人,术前和术中应用阿昔单抗,尤具宏效。

ST段抬高的心肌梗死

纤溶疗法和阿司匹林可使急性ST段抬高性MI病人的死亡率减低(第69章)。应在胸痛发生后12小时内,启用纤溶治疗。●它能使冠脉复通,而使本将陷于梗死境地的心肌幸免于难。但只有ST压低或心电图正常病人,似未受益于纤溶疗法。链激酶可使死亡率减低约20%~25%,链激酶与阿司匹林作用似有累加性,二者共用比二者皆未用时相对减低42%。●,●阿司匹林有效,是因为它能防止血栓形成的发展及血栓再形成。加速rtPA(瑞替普酶)和肝素静脉比链激酶(加肝素皮下或静注)可使30日死亡率的相对风险减低14%(即绝对风险下降1%),对瑞替普酶来说,也就是每1000名治疗者中另有10人幸免于难。以链激酶治疗的病人中,0.5%发生颅内出血,而以加速瑞替普酶治疗者为0.7%。瑞替普酶两次剂团性用药(相隔30分钟),疗效及安全性与阿替普酶相似。替奈替普酶一次性剂团量(按体重调整剂量),疗效不逊于加速rtPA,而安全性则或犹过之。●二者在死亡率和卒中发生率上几乎相同,但在大出血和总出血率上,替奈替普酶明显为低。

虽然辅助性肝素疗法都在常规应用,但纤溶疗法之外佐以肝素,可使出血增多,而临床受益则未确定。纤溶疗法成功后,即可以阿司匹林或华法林保持血管通畅,防止病变再发。●

长期治疗

已有充分证据表明:MI后长期服用阿司匹林和华法林,可使再梗死、死亡和卒中发生率减低(第67章~第69章)。●急性MI后长期服用阿司匹林与华法林的比较研究则显示华法林比阿司匹林更胜一筹。●,●

经皮冠脉介入(PCI)

PCI治疗稳定和非稳定型冠心病有效,但亦可合并早期突发封闭和晚期再狭窄(第70章)。对此冠脉支架可以防止突发封闭和减少晚期再狭窄。操作前后应用阿司匹林(80~325 mg)和不分级肝素(50~70 U/kg使活化凝血时间>200秒),可使PCI后早期缺血性并发症减少。●但是即使作此处理,突发封闭和较长期再狭窄问题仍难尽免。IV GPⅡb/Ⅲa拮抗剂●和氯吡格雷已使急性并发症进一步下降。采用小剂量肝素疗法(50~70 U/kg),可使阿昔单抗的出血风险减低。

凝血酶直接抑制剂比伐卢定(bivalirudin)已获准在PCI时代替肝素,疗效相似,出血则大为减少。故现在对作PCI病人的建议是:操作期间及刚做完后,应用GPⅡb/Ⅲa拮抗剂。如用阿昔单抗(GPⅡb/Ⅲa拮抗剂中此药更为可取),可给一剂团量肝素(50~70 U/kg),使活化凝血时间>200秒。治疗前给予阿司匹林(80~325 mg),PCI后继续服用。已安置支架的病人,可予氯吡格雷300 mg口服,以后每日75 mg共10~14日。

冠状动脉搭桥移植术(CABG)

CABG可能发生血栓形成性早期闭塞和动脉粥样硬化性狭窄所致晚期闭塞(第71章)。隐静脉移植物比乳内动脉移植物更易发生血栓形成。隐静脉也更易发生早期血栓形成性闭塞。术后6小时内开始阿司匹林325 mg/d治疗,可使隐静脉早期通畅率提高,但对1年后的长期通畅性无何影响。●

即使不作治疗,CABG后3个月至1年中乳内动脉移植通畅性亦达96%~100%,3年时仍在92%。研究证明抗血小板药对通畅性未见有何改善。

末梢动脉闭塞病

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是慢性末梢动脉闭塞病的主要病因(第76章)。由于动脉硬化是全身性的,因此末梢动脉病患者心血管病死亡风险增加2~3倍。

抗血小板治疗无论阿司匹林还是氯吡格雷,对末

梢血管病皆有效,而氯吡格雷在减少显症性末梢动脉血管病患者的急性 MI 和血管相关死亡上,比阿司匹林为优。手术前应用阿司匹林,还能保持下肢血管人造旁路的通畅。

以动脉内输注方式进行的溶栓治疗,可使急性血栓栓塞性闭塞化解和恢复。但此法处置只限适选病人,即下肢急性缺血、不能耐受紧急手术治疗的病人。

脑血管病

脑内大小动脉的粥样硬化,是缺血性卒中的最常见病因(第 440 章)。约 20% 缺血性卒中是心原性栓塞所致,最常见的是来自心房颤动。脂肪透明质病(lipohyalinosis)和脑小穿动脉闭塞病是皮质下“腔隙”性梗死的最常见病因。有些病人的卒中未见明显病因。估计这些隐源性梗死大多都是心源性栓塞所致。

急性卒中

溶栓和抗血栓形成疗法,对被选的卒中病人都能收效。多数卒中病人都不宜静注 rtPA 治疗,可用抗血栓形成剂。被选的病人在急性缺血性卒中起病 3 小时内静注 t-PA,可使 3 个月时的转归改善。这样的疗效虽要付出显症性脑出血的代价,但其净效益则是可使严重功能丧失或死亡减少,获得功能良好转归的人数增多。与此相反,链激酶则是使不良转归发生增多。

小剂量肝素疗法(5000 U 皮下注射每日 2 次)可使早期死亡和非致死性卒中减少,减幅虽小但有统计学意义,出血虽稍增多,但无显著意义。接受小剂量肝素和阿司匹林的病人,卒中复发率和肺栓塞率最低,而出血风险未见明显增加(与接受小剂量肝素但未用阿司匹林的病人比较)。

阿司匹林可使卒中再发率和死亡率减低,而出血性卒中并未增多,6 个月时的死亡或依赖性也有减少趋势。每 1000 例接受阿司匹林治疗的急性卒中病人中,最初数周内约可防止 9 例死亡和非致死性卒中再发,6 个月时死亡或发生依赖性的人数在 13 例以下。

相形之下,无论中量肝素还是 LMWH,治疗急性卒中皆无效验。肝素皮下注射(12 500 U 每日 2 次)不仅无效,还会使系统性出血、出血性卒中增多,14 天时的死亡和非致死性卒中风险也明显增多。

防止卒中

阿司匹林、噻氯匹定、氯吡格雷和双嘧达莫(特别是与阿司匹林合用时)预防脑血管病者的卒中及其他血管性事件有效。口服抗凝疗法对房颤病人卒中的一级和二级预防都有功效。但对非心源性栓塞性卒中,并无证据表明口服抗凝剂有何预防功效,倒是有证据显示如以口服抗凝法使 INR 达到 3.0 ~ 4.5,发生颅内出血的风险即高到难以接受。

大脑静脉窦血栓形成

大脑静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis)可以头痛、局灶性神经缺失征、癫痫发作、意识改变和视乳头水肿等出现,起病突然或为进行性。危险因素有妊娠、雌激素和遗传性血栓形成倾向(thrombophilic disorders)。诊断须由影像检查。治疗病例预后良好,未治者预后不良。普通肝素及LMWH对这类病例安全有效。

静脉血栓栓塞症

预防

尽管在静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism)的预防上已取得重大进展,但它仍是住院病人发病和死亡的重大原因(第 78 章)。临床重要危险因素是高龄、长期制动或麻痹、既往静脉血栓栓塞史、癌症、广泛手术、下肢矫形手术、髋或盆骨骨折、重大创伤、卒中、肥胖、静脉曲张、心衰等。很多病人有多重危险因素,并有积累作用。

减少静脉血流郁滞,能防止静脉血栓栓塞的发生,方法如外部充气压缩或分级压缩袜,或口服抗凝剂、肝素或 LMWH,以抗衡血液凝固性增加的情况。以上方法都已证实能使静脉血栓形成减少,但能使死亡率减少的,还只有小剂量肝素和 LMWH 得到证明。LMWH 和小剂量肝素还能有效预防内科高危病人的静脉血栓形成及致死性肺栓塞(表 33-2)。

LMWH 对普外手术病人的疗效似与小剂量肝素不相上下,或稍胜之,而出血略少。对择期性全髋置换病人,则以 LMWH 和口服抗凝最为有效,报道的风

险约可减低60%～80%。小剂量肝素和阿司匹林疗效较差。从事择期性髋置换术的病人,出院后仍有发生术后血栓形成的风险。为减少这些迟发性血栓的发生,应在术后继续LMWH治疗35日。对髋部骨折的病人,联合人MWH或华法抹可有效的使风险降低50%。择期性膝部大手术(全膝置换)、卒中和脊髓损伤病人,皆以LMWH最为有效。

分级加压袜能提高小剂量肝素的疗效。外部充气加压与LMWH都能预防神经外科病人血栓形成,前者尤为可取,因无出血风险增加之忧。

治疗

抗凝剂 静脉血栓栓塞症病人如未予适当治疗,复发风险甚高,但抗凝治疗收效良好(第78章,第94章)。多数病人初治可用LMWH或肝素。LMWH的优点是无需实验室监测,适选病人可在门诊接受治疗。

如选用LMWH,剂量应为抗Xa因子100 U/kg每日2次,或抗Xa因子150～200 U/kg每日1次(视药厂用药说明而定)。如用肝素,可用剂团量5000 U静注,继以32 000 U持续输注24小时1次,或按体重调整用药剂量(表78-5)。华法林第一天即可启用,与肝素治疗至少重合5日,持续3个月,必要时更久。大型肺栓塞和广泛性髂股静脉血栓形成病人,肝素或LMWH须用约10日。如用LMWH,无需实验室监护,如用肝素,则须以APTT监测。血小板计数和血细胞比容亦须每日测定。

如临床高度可疑,而由客观检验确诊恐有延误,应在等待确诊的同时立即开始治疗。有可逆性危险因素和近端静脉血栓形成的病人,至少须治疗3个月,而特发性静脉血栓栓塞病人至少须治疗6个月。有些病人由于危险因素持续存在,如AT Ⅲ缺乏、狼疮性抗凝物、癌症、复发性静脉血栓栓塞症等情况,华法林治疗应无限期延长。特发性近端静脉血栓形成和肺栓塞以及蛋白C或S缺乏或对活化蛋白C抵抗等病人,至少须治疗6个月。已经正规抗凝治疗6个月的病人,继以低强度治疗持续4～5年,使INR约在1.5～2.0,可使不良事件发生率比安慰剂组减少约50%,但是这样的治疗尚未规范化。在考虑长期抗凝治疗时,病人本人意向也应考虑到。

溶栓治疗 大块性肺栓塞病人应作溶栓治疗;近期(≤3日)有过广泛性近端静脉血栓形成的相对年轻病人,如无禁忌证,也应考虑溶栓治疗。

心房颤动(AF)

心房颤动(atrial fibrillation)是卒中的重要危险因素,美国有AF的人数在200万以上(第59章)。患病率随年龄增长,80岁以上老人中,约10%有之。AF病人的卒中总发生率每年约5%,无危险因素的青年人中少得多,而有危险因素者则发生较多。AF病人中属于卒中高风险的情况有:系统性栓塞史;高血压史;左心室功能不良;年龄75岁以上;风湿性二尖瓣病;人造心瓣膜等。中度危险因素有:年龄65～75岁;糖尿病;冠心病等。

华法林(INR 2.0～3.0)可使AF病人发生或再发卒中的风险减少约70%。低强度华法林疗效差得多。阿司匹林不如华法林,只能使卒中风险减低约25%。华法林与阿司匹林直接比较,华法林在减少卒中上疗效约强40%。但阿司匹林服用更为方便,发生出血的也比华法林少。

有一项大危险因素或一项以上中等危险因素的AF病人,应作抗凝治疗。如只有一项中度危险因素,则选用抗凝剂还是阿司匹林,可以酌定。阿司匹林用于低风险病人和对抗凝剂禁忌的病人。电击心脏复律(electrical cardioversion)时,发生系统性栓塞的风险增加,复律前后预防性应用华法林,可使风险减低(第61章)。

机械和生物人造瓣膜

安装人造心脏瓣膜的病人,有发生系统性栓塞的风险(第72章)。机械瓣膜比生物瓣膜风险大,二尖瓣人造瓣膜又比主动脉瓣人造瓣膜大,伴有心房颤动的风险亦较大。较新的机械瓣膜致血栓性似比较早制作的瓣膜小。生物组织瓣膜的栓塞风险主要在术后最初3个月内,但机械性瓣膜的风险则是持续终生的。

机械性人造瓣膜病人,华法林可使系统性栓塞风险减低,故应终生服用,目标INR 3.0(范围2.5～3.5)。华法林之外,加用阿司匹林,可使卒中和血管性死亡风险减少67%,比单用华法林时减少约40%,但出血风险增加65%,消化道大出血风险增加250%。华法林与阿司匹林联合治疗,适用于华法林治疗失败的病例。华法林INR用达2.0～3.0时,对

安装生物瓣膜病人亦可收效，但用药时间一般只限3个月，除非尚有其他危险因素（如心房颤动）存在。

瓣膜性心脏病

风湿性二尖瓣病

风湿性二尖瓣病患者终生发生系统性栓塞的风险约20%（第72章）。如有心房颤动（AF），则发生系统性栓塞的风险剧增，二尖瓣狭窄比风湿性二尖瓣关闭不全时的风险估计约高50%。发生系统性栓塞的危险因素有年龄、左房有血栓存在、心排出量低、主动脉瓣明显关闭不全等。二尖瓣成形术后风险减低。

有过一次栓塞的病人，再发风险亦高。虽然从未由随机试验作过评估，但都有这样的强烈印象，即长期抗凝疗法能使风湿性二尖瓣病和AF病人的系统性栓塞发生减少，但窦性心律的病人是否长期抗凝，尚有争议。

经皮穿刺二尖瓣球成形术（percutaneous balloon mitral valvuloplasty）治疗二尖瓣狭窄应用日多。有些医院无论有无AF，所有病人术前都给予不少于3周的华法林治疗。

二尖瓣脱垂

二尖瓣脱垂（mitral valve prolapse）是成人最常见的瓣膜病，约见于5%人口。有二尖瓣脱垂的青年病人，卒中风险每年每6000人中只约1例，因此一般都是良性病变。出现短暂缺血性发作的病人，应予阿司匹林，长期华法林治疗则适用于伴有AF和虽经阿司匹林治疗仍有脑缺血事件发生的病人。

感染性心内膜炎

感染性心内膜炎（infective endocarditis）虽有发生系统性栓塞的风险，但抗凝治疗仍须慎重，因为它也会使颅内出血的风险增加（第310章）。急性心内膜炎病人比亚急性心内膜炎病人更多发生栓塞；二尖瓣性比主动脉瓣性心内膜炎发生为多；机械性人造瓣膜心内膜炎又比天然及生物瓣膜心内膜炎发生为多。

本身瓣膜和生物瓣膜心内膜炎病人，一般不作抗凝，因为他们发生颅内出血的风险估计更甚于治疗获益。但风险较大的机械性生物瓣膜心内膜炎病人，抗凝治疗亦无需停止，因为他们如不治疗，发生脑栓塞的风险估计比发生脑出血的风险更大。

非细菌性血栓性心内膜炎（NBTE）

非细菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis）见于癌症、其他慢性消耗性疾病和急性暴发性疾病如败血症、烧伤等病人。NBTE病人中约40%发生系统性栓塞。NBTE的诊断甚难落实。心脏杂音常无，心电图对NBTE的敏感性也不如细菌性心内膜炎。肝素似能预防这类栓塞性事件，但也有少量资料提示华法林无效。

A级论证文献

❶Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness and side effects. Chest, 2001, 119(suppl 1): 39S – 63S.
血小板活化剂：剂量、疗效和副作用的关系。

❷Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest, 2001, 119 (Suppl 1): 139S – 175S.
静脉血栓栓塞症的预防。

❸Cairns JA, Theroux P Lewis HD, et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease. Chest, 2001, 119 (suppl 1): 228S – 252S.
冠心病的抗血栓药。

❹Popma JJ, Ohman EM, Weitz JI, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Chest, 2001, 119(suppl 1): 321S – 336S.
经皮冠脉介入时的抗血栓疗法。

❺Stein PD, Dalen JE, Goldman S, et al. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. Chest, 2001, 119(supp-1): 278S – 282S.

隐静脉和乳内动脉搭桥移植病人的抗血栓疗法。
❻Albers GW Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest,2001,119(suppl 1):194S-209S.
心房颤动时的抗血栓形成治疗。
❼Albers GW Amarenco P EastonJD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest,2001,119(suppl 1):300S-320S.
缺血性卒中时的抗血栓和溶栓治疗。
❽Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. Chest,2001,119(Suppl 1):283S-299S.
末梢动脉闭塞时的抗血栓治疗。
❾Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy S, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring efficacy and safety. Chest,2001,119(Suppl 1):64S-94S.
肝素与低分子量肝素的作用机制、药动学、剂量、监护、疗效和安全性。
❿Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest, 2001,119(suppl 1):176S-193S.
静脉血栓栓塞症的抗血栓疗法。
⓫Ohman EM, Harrington RA, Cannon CP et al. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Chest,2001,119(Suppl 1):253S-277S.
急性心肌梗死时的静注溶栓疗法。
⓬Weitz JI Hirsh J. New anticoagulant drugs. Chest,2001,119(suppl 1):95S-107S
新抗凝药综述。
⓭White H. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial investigators: Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: The HERO-2 randomised trial. Lancet,2001,358:1855-1863.
水蛭肽和早期再灌注或闭塞(HERO)-2研究:因急性心肌梗死而接受溶纤治疗的病人,凝血酶特异性抗凝与比伐卢定/肝素的对比研究(HERO-2随机试验)。
⓮Turpie AGG, Bauer KA, Bengt I, et al. Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: A meta-analysis of four randomized double-blind studies. Arch Intern Med,2002,162:1806-1808.
大型矫外手术时冯达肝素(fondaparinux)与依诺肝素预防静脉血栓栓塞的比较,本文是4项随机双盲研究的荟萃分析。
⓯Bemard GR, Vincet JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med,2001,344:699-709.
重组人类活化蛋白C治疗严重脓毒症的疗效和安全性。
⓰Bosch X, Marrugat J. Platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅱa blockers for percutaneous coronary revascularization, and unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. Cochrane Review. Cochrane Database Syst Rev,2001,4:CD002130.
血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅱa阻滞剂用于经皮冠脉重建和不稳定型心绞痛及ST段不抬高的心肌梗死的综述。
⓱ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet,1988,2:349-360.
17 187例疑为急性心肌梗死病人静注链激酶、口服阿司匹林、二者合用或都不用的随机协作试验。(梗死幸存者第二次国际协作研究〈ISIS-2〉)。
⓲Van Es RF, Jonker JCJ, Verheugt FWA, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes. Results of the ASPECT-2 trial. Lancet,2002,360:109-113.
急性冠脉综合征后的阿司匹林与香豆素类治疗观察。(ASPECT-2试验结果)。
⓳Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med,2002,347:969-974.
心肌梗死后华法林、阿司匹林及二药合用的观察。
⓴Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med,2003,348:1425-1434.
长期低强度华法林治疗,预防复发性静脉血栓栓塞症。
㉑Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest,2001,119(suppl 1):220S-227S.
机械性和生物性人造心瓣膜病人的抗血栓疗法。

推荐阅读

Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol, 2003, 41 (4 Suppl): 62S - 69S.

冠心病患者口服抗凝剂的实用综述。

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ, 2002, 324: 71 - 86.

抗血小板疗法预防高危病人死亡、心肌梗死和卒中的随机试验，本文是协作研究荟萃分析，指出阿司匹林对大多数类型的闭塞性血管性事件风险增加病人都有保护作用。

DalenJ E, Hirsh J, Guyatt JH (eds). Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest, 2001, 119: 1S - 370S.

有关抗血栓剂药物情况的综述，也是对抗血栓药在静脉和动脉血栓栓塞症中临床试用结果的循证评估。

(王贤才 译；王小磊，龙宝光 校)

第34章

补充和另类医学

Stephen E. Straus

尽管医学科学和循证医学获得了巨大进步,很多人却在转向其他医疗途径,有些是从古代医学传统得来的,有些则来自新时代理念。这些疗法虽然在性质和目的上相去甚远,需求却极巨大,而且往往不去顾及它的一个重要缺陷:安全性和有效性并无令人信服的证据足以说明。**另类医术**(alternative medicine)是指用来代替主流医疗的医术;**补充医术**(complementary medicine)则指用作常规医疗的辅助医术。最近把它们综称为整合医术(integrative medicine),即希望常规医疗在包容性更大的医疗保健伞下,把已证实安全、有效的任何医疗方式都兼容并包过来,而无论这些医术源出何处。补充和另类医术通常更强调治疗,很多都立足于尚未证实的病理生理设想,少数则更关注于特异性诊断方法。

定义和门类

补充和另类医术包括在发达国家还未被考虑为常规医疗组成部分的各种医疗方法,形式繁多,可以归纳为互有重合的5大类:另类医疗体系,生物性医疗,手法和躯体性疗法,身心干预,能量疗法。

另类医疗体系

另类医疗体系意在不以通常西方医学的任何内容来预防或治疗疾病,包括传统的中国医学即中医,印度"阿育维达"①(即"生命科学")以及美洲土著人的各种医疗方法。它们各自都有一个复杂的体系,包括天然产物、膳食、精神因素和其他方式。有些则与一些传统医疗系统有着特定联系。美国人最熟悉的是草药和针刺疗法,已有数千年精心观察和经验改良的历史。在传统医疗体系中,草药和针刺只是用于特定情况的几种常用工具中的两种,但在美国一般都是作为单项疗法而应用的。还有很多另类疗法也很适合来源日广的美国平民大众的口味和兴趣。

以欧洲或美洲文化背景为基础的较新另类体系,包括顺势医术(homeopathic medicine)和自然医术(naturopathic medicine)。顺势疗法是18世纪末,对当时风行的毒性医疗和不成功的规范疗法如导泻(purging)和水蛭吸血(leeching)的反思而建立的,顺势疗法的理论是:一种物质如果在较大浓度时引起特定症状,那么以其无限小的剂量就能解除类似症状,而无论产生该症状的病因为何。过去这曾是一个受到广泛关注的领域,最早的安慰剂对照实验有些即源出于此,变应原脱敏的理论也发端于此,但在今天,顺势疗法在美国的活动面也很小了。只有4个州为从事顺势医疗的人颁发执照。但在德国,顺势疗法仍能大行其道,英国卫生部门也很认同。

自然医术是19世纪初来自德国人的自愈观点(即机体本身具有自行医疗的内在能力)。实行这种疗法的目的是引导病人通过平和无毒措施、适当饮食及其他各种方法,达到自愈。它强调以门诊为基础的初级保健和家庭医疗。大学毕业后再培训4年,授于自然医学博士(N. D.)学位。美国有13个州为他们私人执业颁发执照。

生物疗法

由于很多药物都是自然产物,因此想到自然界潜含更多医药珍品,有待发现和鉴定。古代医书中就记载过无数自然产物和这些产品的合剂,现在按此观点,把很多产品作为膳食补充剂,销售给热心此道的

---

①Ayurveda,印度草医学,以顺势疗法和自然疗法为基础的印度传统医学。

——译者

客户。这些产品有着异乎寻常的群众性,美国人每年在这方面花费上百亿元,至少部分是由于这样的流行观点,即认为天然产品有保健作用,而合成的化学药品则常非如此。按美国国会1994年通过的“膳食补充物健康教育法”中,膳食补充物包括维生素、矿物质以及为保健或防治机体正常过程(如绝经)而非病理性原因所致症状而服用的天然草药和化学制品。这些产品不一定就是药,不按药品管理,因此也无需进行上市前评估和取得美国食品药品管理局(FDA)的批准。

手技和躯体性方法

治疗性按摩和整骨推拿(osteopathic manipulation)是最为人熟知的按摩疗法。美国有25个州为医疗按摩颁证,运用甚广。推拿手技是19世纪末在美国中部地区出现的,主要在按摩和整骨系统中应用。这两个系统最初都指出椎骨对接不良能引起很多疾病,而他们则能通过适当推拿手技进行整治。为了置疑按摩和整骨医术,对抗医疗部门作了很多努力。以后按摩医术发展为一门单独技能,主要用于脊柱推拿,特别是肌肉和骨骼疾病方面,部分也是针对这种挑战而作出的反应。大学毕业后再经4年学习得到按摩疗法博士(Doctor of Chiropractic, D. C.)学位,美国所有州都为按摩医师颁证行医。

整骨医学也能运用推拿手法,但是整骨医学与对抗医学(allopathic medicine)在其他方面的历史差异已不复存在了。攻读整骨学位(D. O.)的医科大学生除学习推拿手法外,其他与攻读医学博士(M. D.)的学位几无不同。整骨医师在整骨或对抗疗法医院里完成一般住院医师培训后,可在各州领证行医,职权和责任(如参军)都与对抗疗法医师和外科医师相同。

身心干预

补充和另类医术认为意识能影响人体功能,反之亦然,因此可以通过它们的相互作用,达到治疗目的。这是一个非常古老的观念,而有悖于笛卡儿身心分离的现代观念,后者统治西方哲学思想已达300年以上。催眠术、认知疗法和生物反馈等都已充分结合到常规医学中。其他像沉思、舞蹈、音乐和艺术疗法以及祈祷等,都被认为是补充和另类医疗。

能量疗法

古人认为健康有赖于生命能量的正确平衡和流动,中医系统把这称为“气”(Qi),也就是印度“阿育维达”的“朵沙丝”(Doshas)。为了恢复活力和人体能量的平衡,提出了很多方法。总的说来,这些都是仍有争议的补充和另类医术,因为无论是这些内在能量场还是能量活动,都是臆想的,无一得到肯定的验证。能量疗法有两大类:一种是利用体外电磁场,如置入衣服和被褥的磁体;一种是声称对“人场”(person's fields)进行运作,如治疗师把手放在病人身上运气治疗。这种治疗性接触来自古人的“以手贴身”(laying on of hands)的作法,目的是以治疗师的功力使病人得到康复。与此有关的其他方法还有“气功”(Qi gong)和“灵气疗法”①。

针刺疗法(acupuncture)是一种广泛应用的能量治疗术,它的传统意义可能不像当代科学所作解说的重要。针刺疗法即把针刺人人体由经验认定的穴位(points)或经络(meridians),据称能量就是沿着这些经络流动的。现代针刺疗法包括把电极与针连接,由此引人细小电流。无论以何方式操作,针刺疗法的主流都在不断改变。上世纪70年代初期中国以针刺取代全身麻醉的报道,使美国人大为惊异和沉迷。现在通过正规培训取得针刺学位(L. Ac.),可在美国约34个州独立操作或在医生监督下操作。

补充和另类医学的要求与应用

广泛援引的估计数字是约42%美国人以补充和另类医学帮助自己,满足个人对保健的需要。美国人每年为此花费的上百亿美元,是不能指望从保险公司得到任何补偿的。

调查表明:病人选择补充和另类医术来保持或恢复健康,主要是解除常规医疗未能充分关注的慢性及末期疾病的症状。这样做一般并不是反对常规医学或根本不满,大多都是作为对常规治疗的辅助疗法而应用的。寻求补充和另类医术较多的群体是:妇女,

①“Reiki”,日语读音;指古代日本、埃及的一种疗法。
——译者

二战后出生的人,接受正规教育年数较多的人,更多考虑情感应激和环境作用的人,比较富裕的人以及慢性病患者等。

临床方法

全面了解病人疾苦,不但要了解临床问题本身,还要了解病人认为这些问题是什么性质的,又是如何对待的。医生须以病人可能采用的说法,专门问到有关补充医术和另类医术的运用问题。现有补充和另类医术范围广泛,公众已被它们不切实际的宣传所包围,医生如何引导病人进行选择就是一件很富挑战性的工作。只是宣称这些医术一无是处,可能起到相反作用,因为病人自己的个人经验和坚定的信念可能不是这样。但是医生也不可能按所有病人的所有要求行事。最终必须作出理性的决定:是否同意补充和另类治疗;按病人自己的选择给予补充和另类医疗;接受病人选择,只要它不干扰现行常规医疗;或劝告病人不要进行补充和另类医疗。作出这样的决定时,最重要的是该疗法是否构成损害。

风险

那种认为很多补充和另类医疗源出古代保健系统,涉及的天然产品已有大量证据证明即使无效至少也是安全的想法,往往并不正确。这些补充和另类医学很少作过深入研究,有些根本没有经受过科学考查。尽管特定情况下如何应用这些草药(包括剂型、数量和疗程)已有过千百年经验,美国人吃了很多这样的药物,没有受到什么损害。人们常会自己用药,每天吃上十几种不同的片剂、胶囊和浸液。美国对草药的制剂、成分和提纯,还没有得到公认的标准。有时由于FDA发现产品本身带有毒性,被毒性物质污染,或掺有专利药等原因而被禁用。联邦商业委员会也指出厂家对自己的产品作了不切实际的宣传。最为人熟知的膳食增补剂中,很多都已证明能与常规药物相互作用,从而影响它们可能产生的临床效果(表34-1)。

在补充和另类医疗方面,主要担心的是有人可能选择它们来代替已知有效的主流医疗。由于病人很少会把他的膳食补充剂告诉医生,而医生也很少会问到这些情况,因此在很多临床情况下问题就可能从这里发生。吃了已知会干扰凝血机制草药的病人,可能使手术后发生出血的风险增加。对服用补充和另类医药及其可能危害的警觉的提高,越来越多的医生和医疗部门已把有关这方面的问题列入对病人的常规提问中。知道病人正在服用什么并考虑它潜在的危险后,医生就能对补充和另类医药提出更加明确的支持或反对意见。

表 34-1

可使药物作用加剧或被干扰的一些天然药物

天然药物	批准药物
麻黄素	茶碱(P)
大蒜	抗凝剂(P);沙奎那韦(I)
银杏叶浸液	抗凝剂(P)
葡萄糖胺	抗糖尿病药(I)
人参	抗凝剂(P)
锯叶棕果	激素替补疗法(P)
酱油	雌激素类药物(P)
贯叶金丝桃	抗抑郁剂(P),HIV蛋白酶抑郁剂(I),环孢菌素(I)
缬草	镇静剂(P)
育亨宾	降压药(I)

P=加剧;I=干扰;HIV=人类免疫缺陷病毒。

寻求证据

一种疗法如果已被充分证明并被广泛接受,就不应再看作补充或另类性的。有关补充和另类医药的说法,往往依据的是些珍稀案例,经验性观察汇集,或者是追溯性病例系列。但也有些经过选择的补充和另类医药,已作过大量前瞻性对照研究。有些补充和另类医疗资料,已作过精辟评估,包括十多位"考其让"协作组(Cochrane Collaboration)成员(http://www.update-software.com/cochrane/)。但也有很多补充与另类医药研究由于样本量不足、设计不良、虽有可能亦未作盲试安排以及目的或标准化转归不够明确等原因而失败。

可供病人和开业医生运用的可靠资料也在不断增加。公用数据库方面,如美国国家医学图书馆现在已有补充医药子集,收录条目已近25万以上。国家癌症研究所和国家卫生研究院(NIH)补充与另类医药中心建立的网站(www.nih.gov)可以方便地检索到这方面的有关信息。政府"临床试验"数据库(database Clini-

calTrials gov)载有 NIH 支持的所有补充与另类医疗临床研究,包含的病例数正在不断增加。

失败的疗法

很久以来绝望迫使人们寻求另类甚至是根治性疗法。但是微弱的希望无论怎样幽暗,也是很能吸引人的,哪怕一件珍闻逸事,也被认为是很有说服力的。虽然如此,也不能认为选择非常规医疗的做法是明智的,如果已有大量证据表明这样治疗是不安全(表34-2)或无效的。

有一个很能说明疗法失败的实例,就是杏仁的含氰化物的杏仁浸膏"雷吹耳"①。20 世纪 70 年代,有关此物治愈无数不能手术的癌症的珍闻逸事和媒体报道不绝于耳,导致公众疯狂求购。最后美国癌症研究院(NCI)资助的两项切实的前瞻性研究,证明并无确切迹象表明此物对癌瘤确有诱导部分或完全缓解的作用。公众对此物争购的热潮也随之急剧减低。虽然对那些已处于绝望状态而认定此药的病人,仍能买到此物,但比起 20 世纪 70 年代,现在求购者已很少了。在开放性市场的情况下,另类医疗很易得到,因此能对客户需要产生影响的确切证据,对公众健康转归的作用也是不言而喻的。

可行方法

在考虑补充和另类医疗时,病人和医生至少要从临床经验和可能了解到的作用机制对它有所评估,对健康的优虑要与理性的经验主义结合。补充和另类医疗有两类是可能被接受的,即支持性处置和特异性治疗。

表 34-2

可能引起严重不良效应的一些天然产物

产物	效应
马兜铃属(*Aristolochia*)	肾中毒,致癌性
浓密常绿阔叶灌丛(chaparral)	胆汁淤积性肝炎
聚合草(Comfrey)	急性和慢性肝炎
洋地黄叶(Digitalis leaf)	心律失常
麻黄属(Ephedra)	高血压,卒中
美洲石蚕(Germander)	急性和慢性肝炎
卡塔叶(Khat)	心动过速,精神病
康宝茶(Kombucha)*	肝毒性,乳酸中毒
槲寄生(Mistletoe)	过敏反应
美黄芩(Skullcap)	癫痫发作,急性和慢性肝炎

* 即国内一度流行的红茶菌。——译者

支持性处置

很多补充和另类医疗的核心内容也正是良好的医疗服务的组成部分,这就是所谓"三 T"疗法:谈话(talk),接触(touch),时间(time)。良好的医疗服务不应由于时间有限或更权威技术的推出而放弃这些核心内容。当代内科医生们在胸部听诊和触扪脾脏上,大多不像先辈同行们做得那样好,因为现代影像技术发现的很多病理改变,远胜于物理诊断。但是也许由于文化背景甚至生物学方面的原因,病人对那些认真聆听、深入细致地接触并对自己的发现和决定详加说明的执业医生,感到更为亲切、可信。总体说来,传统医患关系方面的这些特征,可能起到安慰剂效应,促使病情的康复。人们曾经认为,如果病人通过不起作用的惰性物质的"治疗"而康复,就绝对不是真正有病,这其实并不是故作贬义,安慰剂越来越被看做是一种积极因素,能提高病人本身的康复意念。在补充和另类医术领域中,有关安慰剂的观念是很敏感的。一方面,有些补充和另类疗法就是利用病人的强烈愿望来争取康复的;但是另一方面他们又不肯承认补充和另类医疗中取得的某些成功,是由于安慰作用而不是某一特定操作或草药。

任何能解除或转移因剧痛带来的痛苦,都是合理的治疗方法(第 29 章)。疼痛处理成为一门专业,还是近年来的事,治疗手段也远不限于麻醉性镇痛剂的适当应用。按摩、放松和沉思疗法已越来越多地进入疼痛处理的主流疗法。以后发现,针刺疗法对某些类型疼痛的作用已有充分证据足以说明,但其他补充与另类疗法的止痛作用则尚未得到类似证明。虽然如此,仍应通过合理而严谨的过程,对这些疗法中的某些项目进行探索。

当代医学已发现自己的历史性缺陷,不但是在疼痛的处理方面,还表现在姑息性处置和临终关怀的更广阔领域(如临终关怀医院〈hospice〉运动的成功,第 3 章)。濒死病人不但要为他解除疼痛和恶心,他们还要寻求心灵引导,让他们更贴近自己的生活历程,与亲友保持更为亲密的互动关系。濒死

①Laetrile,化学名 l-扁桃腈-β-葡萄糖醛酸(l-mandelonitrile-β-glucuronic acid)。

——译者

病人害怕孤独、依赖性以及智力与体能的丧失。(美国)医院很久以来就配置了牧师、社会心理工作者和理疗师。很多医院还能提供按摩、艺术和音乐治疗,为病情相似的病人提供集体咨询以及对护工和病人的支持性服务。所有这类姑息性处置都可作补充和另类医疗,即使它们的作用尚未得到证实,但也不失为明智之举。

特异疗法

铺天盖地的广告,可能会使一些人情不自禁地去购买和服用草药。如果已发表的病例资料和先驱试验提示该产品可能是有益的,没有什么不安全征兆,医生对病人的这种要求可能是乐观其成的,特别是如果病人不致因此而忽视更重要的健康问题和已证实有效的医疗,又能承受由此产生的经济负担,同时这些补充和另类医疗看来是有助于治疗而不引起副作用的话。

缬草(valerian)是一种草药,常用作改善睡眠的茶。褪黑激素("脑白金",melatonin)是松果体激素,也以同样疗效招揽买主。少量研究提示它们可能有安眠作用,在试验疗程中,二者可能都无何损害作用。紫锥花属(Echinacea)防治感冒由来已久,锌糖锭或雾化剂和大剂量维生素C亦然。但是无论紫锥花还是锌剂,都还只做过中等规模的研究,所得结果也不一致。大剂量维生素C口服的大规模试验证明在感冒防治上作用甚微或无。● 虽然没有理由推荐这些药物,但也无需急于要求人们放弃这类治疗。在与病人交谈时,医生可能是要强调一些重要的保健原则,如避免接触成瘾药物,及时预防接种,遵守有关饮食、运动和服药方面的医嘱,而不是试图在服用虽未证实有效但似尚属安全的补充和另类药物方面对病人施加影响。

鼓励疗法

如果一种以上设计良好的随机对照试验都支持某一补充和另类药物,则医生和病人讨论或接受这样的治疗应该是非常愉快的。表34-3是现正积极调研中的一些很被看好的治疗方法。

草药和生化药物

大自然很久以来就蕴含了令人鼓舞的药物资料,很多来自植物、真菌和细菌,包括地高辛、吗啡、阿司匹林、奎宁、长春新碱、紫杉醇(paclitaxel,Taxol)、他汀类药物(statins)、青霉素、环孢菌素等。虽然组合化学方法是发现活性药物更有效途径,但是筛检天然产物,特别是在当地开业医生用药经验的指导下,仍不失为开发有效药物的有效方法。由青蒿素(artemisinin)研制的抗疟新药就是一例,中国华南地区这种植物浸膏治疗热病已有2000年以上历史。虽然植物是寻求化学新药的丰富资源,但是草药倡导者们深信,药草中汇集的众多化学物质,比它所含的任何一种成分的疗效都更优越。

有些草药和天然物质,现有资料还是令人振奋的。银杏(白果,*Ginkgo biloba*)浸膏的药用,在德国和欧盟其他多数国家都已充分规范化,即用于痴呆症的预防和治疗。这种治疗已得到规模不大但有安慰剂对照的双盲试验的支持,总体来说,能使Alzheimer病患者的认知能力得到明显改善。

葡糖胺(glucosamine)和硫酸软骨素(chondroitin sulfate)都是从软骨基质(ground substance)中发现的。粗浸膏中含有这些物质,广泛用于(单独或与它药合用)骨关节炎的治疗和预防,不仅是人,也包括狗和7马类。13项随机对照试验中,12项证明葡萄糖胺对骨关节炎的疗效优于安慰剂。有一项212例随机编入的病例3年随访研究报道不但对疼痛和功能,而且在保存关节腔上都有受益。●

很多规模不大或设计不佳的试验指出贯叶金丝桃(St. John's wort)①治疗各种抑郁症有效。但是近来一些设计良好的试验研究证明此物对中等程度的重型抑郁症并无效益。●

表34-3

临床效果令人振奋的一些补充和另类药物

疗法	可能指征
青蒿素	疟疾
针刺疗法	拔牙痛;化疗所致恶心
按摩推拿	无并发症的下背痛
银杏叶浸膏	痴呆
葡萄糖胺	骨关节炎
马粟树	慢性静脉功能不全
S-腺苷甲硫氨酸	骨关节炎;抑郁
锯叶棕果	良性前列腺肥大
贯叶金丝桃	轻型抑郁症

①学名 *Hypericum perforatum*,亦称贯叶连翘,千层楼。——译者

针刺疗法

指出针刺疗法功效的文献无可计数,但很少见到真正的科学论述。虽然如此,周密的实验研究已证明:针刺疗法由于对脑中阿片类物依赖性途径的诱导,可能起到镇痛作用。总体来说,在某些情况下,是有令人鼓舞的充分资料支持这种想法的,如对拔牙有关的疼痛和与癌症药物有关的恶心等[4]。FDA已批准在袖口处对与恶心相关的"穴位"施压治疗晕船病。

脊柱推拿

运用推拿手法最多的是按摩和骨伤科医师。按摩治疗师以他们自己独特的推拿手法从事治疗。在所有推拿疗法适应证中,用于背痛的治疗是最为令人关注的。虽然从这些研究中得出的结论还不尽同,但总体情况是提示脊柱推拿比卧床的疗效好,至少相当于非类固醇抗炎药和背部体育锻炼。[5]

前景

常规医疗体系未必会像有些人设想的那样,发展成一个兼容并包的摊子来迎接病人,医疗班子中,包括顺势疗法治疗师、按摩医师、印度"阿育维达"、草医和心灵咨询师,再加上一般医生和护士,为病人提供多学科服务。但是给病人提供的备择"菜单",包含的选项越来越多,使他们拥有更多的选择空间,也是毫无问题的。新的专业和相关保健行业的出现,也是一个世代以前从未有过的。今天与病人打交道的是一个包括医技人员、治疗师、咨询师、营养师和公卫专家的集体,甚至还有干预性放射专家、临床精神药物学家以及在基因和干细胞治疗名义下活动的细胞与分子生物学家。

问题是现在的补充与另类医疗中,哪些内容会成为明日的规范性医疗内容?开业医生们愿意拿出充分时间来,耐心听取病人的诉说,保持躯体和情感上的深刻接触,仍应成为常规医疗内容。适当饮食、运动、参与脑力和社会活动、避免应激和成瘾物质等的好处,也是毫无疑义的。医生应从事这方面的培训,把这些信息引用到与病人的常规接触中。医生对病人可能感兴趣的其他医术应有所了解,从而可以就这些医术的应用,与病人进行明智而坦诚的讨论,以求得最佳结局。要求医生掌握针刺疗法或"阿育维达"之类技术要领是不合理的,但他应该了解这些医术宣称的主要特色,懂得如何正确对待它们。

补充和另类医疗还会以一些变化了的形式继续存在下去。对此最好是尽可能充分了解它的动向和主要内容,而不是让主流保健机构中对此感兴趣的人,强行与之分离。

今后展望

几种已有令人鼓舞的报道的产品如银杏叶和葡萄糖胺,正在通过多中心协作和有安慰剂对照的大规模随机试验进行研究,每个项目都包含成千上万的病人。通过这样的研究,将把它们"是否真有作用"的问题推进到是否"值得推荐"的层面。

参考文献

❶Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, et al. Ascorbic acid for the common cold: A prophylactic and therapeutic trial. JAMA, 1975, 231: 1038 - 1042.
维生素C治疗感冒的防治试验。

❷Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term ellects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: A randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet, 2001, 357: 251 - 256.
硫酸葡萄糖胺对骨关节炎进展的长期作用:随机和安慰剂对照的临床试验。

❸Hypericum Depression Trial Study group. Effect of *Hypericum perforatum* (St. John Wort) in major depressive disorder: A randomized controlled trial. JAMA, 2002, 287: 1807 - 1814.
金丝桃抑郁症研究组对贯叶金丝桃治疗重型抑郁症的随机对照试验报道。

❹Shen J, Wenger N, Glaspy J, et al. Electroacupuncture for myeloablative chemotherapy-induced vomiting: A randomized controlled trial. JAMA, 2000, 284: 2755 - 2761.

电针治疗重度骨髓抑制化疗诱发呕吐的随机对照试验。
❺Cherkin D, Deyo RA, Battie M, et al. A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of educational booklet for the treatment of patients with low back pain. N Engl J Med, 1998, 339: 1021 – 1029.
理疗、按摩推拿与宣教小册子治疗下背痛的比较。

推荐阅读

Cochrane Library: Available at http://www.update-software.com/cochrane/.
提供 Cochrane 图书馆网址。
De Smet PA. Herbal remedies. N Engl J Med, 2002, 347: 2046 – 2056.
有关草药危害和可能效益的严正评述。
Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. BMJ, 2000, 321: 1133 – 1135.
有关补充和另类医疗在当代医疗实践中的地位的理性分析。
Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al. Long-term trends in the use of complement and alternative medical therapies in the United States. Ann Intem Med, 2001, 135: 262-268.
补充和另类医疗在美国应用的长期动向,深入分析采用这类医疗的人。
Niggemann B, Gruber C. Side-effects of complementary and alternative medicine. Allergy, 2003, 58: 707 – 716.
补充和另类医疗的副作用,指出很多应引起注意的潜在危险。

(王贵才 译;王小磊,龙宝光 校)

卷 Ⅵ

遗 传 学

第 35 章 遗传学原理：遗传对健康和疾病的影响概述(275)
第 36 章 遗传风险评估(280)
第 37 章 先天代谢缺陷(288)
第 38 章 单基因和染色体病(297)
第 39 章 常见病的遗传基础(308)
第 40 章 基因疗法(314)

第35章

遗传学原理:遗传对健康和疾病的影响概述

Bruce R. Korf

基因组(genome)结构和功能的阐明,是20世纪科学伟大胜利之一。遗传与健康和疾病的关系,也许在整个人类历史过程中都是有目共睹的,但是认识遗传规律以及遗传信息的储存和应用机制,则是直到20世纪才被揭示的。而把这些知识应用到医学实践,迄今还只侧重在相对罕见的单基因和染色体病变上。在这些领域中主要贡献体现在遗传咨询、遗传检查、出生前诊断、新生儿筛检、携带者筛检等方面,在一定程度上也体现在治疗上。这些贡献虽很重大,但因为涉及病变的罕见性,也使其影响受到很大局限。人类基因组计划(Human Genome Project)是一个新的有力工具,正在迅速改变这种情况。引起常见和罕见病变的遗传因素正在被鉴定,将为诊断、预防和治疗带来新的途径。遗传学和基因组学在医学实践中,越来越据有核心地位,引导治疗决策和预防对策的制定。本章要讨论的就是如何把遗传学与常规医疗工作结合起来。

遗传与疾病

可以肯定:没有任何病变,要么完全是遗传因素决定的,要么完全是非遗传因素决定的。即使单基因性疾病如苯丙酮尿症(phenylketonuria),也会受到环境因素的影响,即膳食中苯丙氨酸(phenylalanine)的摄入。现知由遗传决定的宿主因素,能影响对感染和其他外界因素的易感性。甚至外伤受害者也能发现:他们之会发生风险,部分亦由于遗传性状(特征)(genetic traits)影响到他们遭受或避开危险的行为或能力。

基因引起疾病的总体情况,最好是以多因素遗传观念来说明,即多基因间彼此相互作用并与环境因素相互作用,使内环境稳定受到破坏,即可称之为疾病(图35-1)。有时个别基因或环境因素对病因的影响是压倒性的,如在遗传性病变神经纤维瘤病(neurofibromatosis)、Down综合征时,获得性疾病如细菌感染或外伤时。有时由于是很多因素间的复杂相互作用,很难从中确定特定基因或环境因素的作用。

从医学角度来说,宜将遗传对疾病的作用分为以下3类:高外显率(high-penetrance)单基因或染色体病,单基因类常见病,复杂的多因素疾病,都能以不同方式影响医学实践。

高外显率单基因或染色体病

高外显率单基因或染色体病就是多数临床医生认为的"遗传病"。包括一些罕见但已很为人熟知的单基因病(如神经纤维瘤病,Marfan综合征,囊状纤维变性〈cystic fibrosis〉)和染色体异常(如21三体综合征即Down综合征)。现已发现几千种人类遗传病,收录在《人类孟德尔遗传》(*Mendelian Inheritance in Man*)(见www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/),包括孟

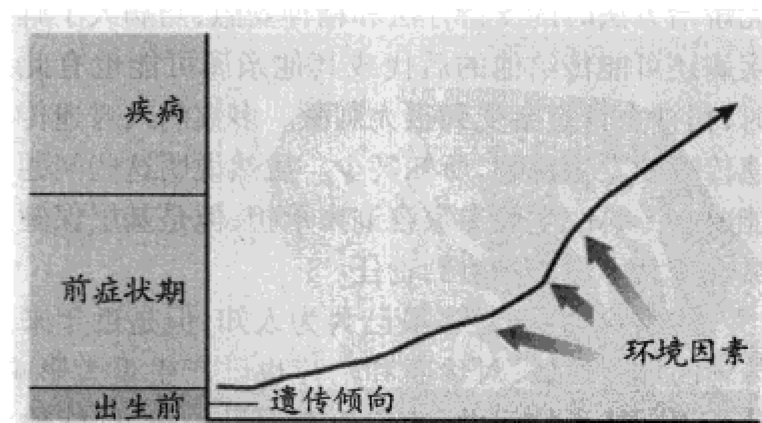


图35-1 疾病的多因素病因学。一个人带着一种遗传倾向性出生,但在一定时间内仍保持在前症状期,直到又有情况发生,包括与环境因素的接触,才会跨越阈限,从而被确定为疾病。在高外显率的单基因病变时,遗传倾向可能是压倒性的。但在另外一些情况下,遗传因素可能只是起到使疾病风险稍显增加的作用。

德尔显性和隐性疾病，性连锁疾病，以及近来发现的16.6 kb线粒体基因组内突变引起的疾病等；还包括主要染色体非整倍性综合征和由基因组小区重复或缺失引起的可复制综合征如Williams综合征（7号染色体上弹性蛋白基因座缺失）或非特异性精神发育不全（non-specific mental retardation）等。

基层保健医生在这些病人的治疗中起到关键作用，也面临很多挑战。由于这些疾病很多都很罕见，因此基层医生对某一特定疾病大多经验有限，常须安排适当专家会诊，以协助诊断和处置。虽然如此，非专科医师在这些疾病的治疗中，也能发挥很多作用。首先是发现病人可能存在某种病变，须作适当安排以利诊断检查。很多遗传病者有明显体征或症状，即使不能立即提示诊断，至少也能促使他们及时安排转诊。有些病则较隐晦，诊断如被疏漏，可能造成明显后果。Marfan综合征即是例证。医生要对Marfan综合征病人的体貌特征保持警惕，因为在适当监护和β-阻滞剂或手术治疗下，威胁生命的主动脉夹层形成就可能被防止。内科医生应该熟悉的一些成年起病的单基因病见表35-1。

虽然遗传病可能需要专科医生的协助，但当患者发病时，最先与他接触的可能还是非专科医生。因此基层保健医生必须熟悉这些疾病及其潜在的主要并发症。举例来说，神经纤维瘤病患者如有慢性背痛，可能是有恶性末梢神经鞘瘤，因此应比一般背痛病人的检查更为深入、严格。专科和非专科医师间的良好工作关系，也是进行有效医疗所必需的。

非专科医师在支持疗法和帮助病人了解处理上可能面对的艰难选择上，也能发挥重要作用。包括尚无矫治方法时的支持疗法和精神安慰，当病人了解到疾病还可能传给他的后代或其他亲属可能也有此症时，精神上肯定会受到很大刺激。多数病人对遗传和遗传病的发生机制，所知甚少。虽然说明这些问题可能要由专科医生和专家咨询来承担，但是基层保健人员也有义不容辞的协助责任。

这类疾病中，很多虽已久为人知，但是近年来遗传学的迅速发展，对诊断和治疗也已产生重大影响。分子诊断技术的问世，遗传检查面目一新，已能检测到个别基因内部发生的突变。即使是罕见病，也能进行诊断检查，有关数据库，都能从互联网上查得（见www.genetests.org）。某些疾病携带状态（carrier status）的群体筛检已列入常规。有些检查是针对特定种族背景的，如德系犹太人（Ashkenazi Jews）（Tay-Sachs病、Canavan病、囊状纤维变性、Gaucher病），非洲、地中海和亚裔人士（血红蛋白病）等（表35-2）。现在对囊状纤维变性已推行泛种族性全面筛检，虽然不同种族间的发病风险并不尽同。新生儿筛检面也已扩大，而不仅限于先天性代谢缺陷如苯丙酮尿症和半乳糖血症（galactosemia）等。有些州现在把血红蛋白病、囊状纤维变性和听力缺失等也都包括在内。应用串联质谱法（tandem mass spectrometry）技术，代谢筛检也已扩大。最后，有些单基因病现在已能治疗。慢性肺病治疗的改善，使得囊状纤维变性病人的预期寿命也在逐渐增加。很多先天性代谢缺陷已有膳食疗法；而以药物或基因置换（gene replacement）进行的新法治疗，也已在很多疾病中试行。遗传疾病处理原则的飞速发展，也要求专科医师与基层保健医师间保持更紧密的工作联系。

常见遗传病中的单基因病

不是所有单基因病都是隐性表型，也不是所有常

表35-1

可在成年出现的高外显率单基因病及其某些主要临床意义*

疾病	遗传	主要临床意义
心血管		
Marfan综合征	AD	主动脉夹层形成风险；晶状体脱位
QT延长综合征	AD，AR	心律失常，猝死
肾		
成人多囊肾	AD	肾衰竭
肺		
α-抗胰蛋白酶缺乏	AR	肺气肿，肝硬化
神经系统		
NF1	AD	良性和恶性神经鞘肿瘤，胶质瘤
NF2	AD	神经鞘细胞瘤（特别是前庭），脑（脊）膜瘤
von Hippel-Lindau综合征	AD	小脑、脑干、眼成血管细胞瘤；嗜铬细胞瘤；肾细胞癌
Huntington病	AD	运动病，精神病，痴呆
血液系统		
球蛋白病	AR	卒中，铁负荷过重
内分泌		
MEN综合征	AD	甲状腺、甲状旁腺肿瘤，嗜铬细胞瘤

*低外显率病见表35-3。

AD=常染色体显性；AR=常染色体隐性；MEN=多发性内分泌肿瘤；NF=神经纤维瘤病。

见病都是复杂的多因素病因。近年来发现在某些家族里有些常见病也以单基因性状出现(表35-3)。当然,通常这只是对少数患者而言的,但有些病例虽是明显的少数,却是有待发现的一个重要群体。

乳腺癌就是一例。这种常见癌症中,约7%是由于两个基因中的一个突变,即*BRCA1*或*BRCA2*。这些基因中有一突变的妇女,最终发生乳腺及卵巢癌的风险很高(70岁时可达80%),部分即决定于特定突变。因突变而具此风险的妇女,看上去与散发性乳腺癌妇女虽无不同,但有很多特征可资区分,包括多位亲属中乳腺或卵巢癌的家族史,癌发生年龄早,癌的多灶性(如两侧乳腺癌、乳腺及卵巢癌)等。

结肠癌是癌遗传学的另一例证。家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis)和遗传性非息肉病性结肠癌(hereditary nonpolyposis colon cancer)是两种常染色体显性遗传病,发生结肠癌的风险很高。另一非癌例证是血色病(hemochromatosis),患者因铁吸收过多而有肝硬化、心肌病、糖尿病、关节病和其他问题,约10%白人带有能诱发这种隐性遗传病的等位基因。V因子基因和凝血酶原基因也常发生突变,诱发深静脉血栓形成。较罕见例证如遗传性心肌病、高血压和家族性高胆固醇血症等。

可以很多方式要求医生注意到这些疾病。有充分理由说明对血色病早期诊断的重要性,因为这样才能通过静脉切开(放血)以后监测铁负荷而防止(不是矫治)并发症的发生。有结肠癌风险的病人,应作结肠镜监护或切除结肠,以减少结肠癌风险。有乳腺和卵巢癌风险的人,也应注意监护或手术,不过这种单基因病的监护好处,尚未充分肯定。认识遗传风险在某些情况下的好处,也不是很明确的。因子V Leiden突变携带者须待发生血栓形成后作抗凝治疗,治疗情况携带者与非携带者亦无何不同。但有时发现携带状态是可能有助于及时诊断的。

表35-2

美国常作携带筛检的主要隐性遗传病

疾病	主要涉危群体	携带频率
囊状纤维变性	白人	1:25
	德系犹太人	1:29
镰状细胞贫血	非裔美国人	1:10
β-地中海贫血	地中海人	1:60
α-地中海贫血	东南亚人,中国人	1:50
Tay-Sachs病	德系犹太人	1:30
	法裔加拿大人	1:30
Canavan病	德系犹太人	1:40

表35-3

可用来解释某些常见病遗传型的外显不全的单基因病

疾病	遗传-基因	主要临床意义
血色病	AR-*HFE*	肝硬化,心肌病,糖尿病
血友病	AD/AR-多基因	深静脉血栓形成
乳腺或卵巢癌	AD-*BRCA1*,2	乳腺癌,卵巢癌
家族性腺瘤性息肉瘤	AD-*APC*	多发性结肠息肉,结肠癌
遗传性非息肉病性结肠直肠癌	AD-DNA错配修复基因	结肠直肠癌,子宫内膜癌
MODY	AD-多基因	糖尿病
心肌病	AD-与心脏收缩器有关的基因	心律失常,心衰

AD=常染色体显性;AR=常染色体隐性;MODY=青年晚期糖尿病(maturity-onset diabees of the young)。

近年来单基因病已引起公众对遗传学的关注,特别是由此引起的一些重大伦理学和法律问题。遗传监督对遗传检查虽然可能有利,但它的好处还不是很明确的。由此涉及的风险如引起焦虑、造成不良影响、犯罪感等,可能还会引起保险业和雇主的歧视。有些可以通过立法(保护遗传信息隐私性)来解决,但像焦虑、犯罪感和不良影响等,则不是通过立法所能解决的。因此就目前情况而言,很多单基因病信息还是一柄双刃剑,既有实用的一面,也有有害的一面。

医生在处理单基因病时的任务是识别涉危人员,参与制定诊疗计划。不能从外观来鉴定涉危人员,病史和体检的表现也不明显。最有价值的筛检工具是深入了解家族史。可以直接问到重大单基因病的家族史,特别是乳腺、卵巢和结肠癌,以及高胆固醇血症、高血压、深静脉血栓形成、肝硬化和糖尿病等情况,可由遗传分离定律确定这些常见病变中相对罕见的病例。即使所获信息不一定可靠,也能由家族史及时安排转院以利深入检查,落实家族史,考虑遗传测试。医生的职责不仅是要确定涉危人员,有些人认为他们虽然没有很明确的危险因素,但也属于高危人员。注意这些错误观点,可以保持平和的心态,一般亦无需进行遗传测试。

有些情况下,可能要通过测试来筛检遗传病。如对血色病筛检的可行性,现正研究中,所据理由是在并发症发生前及早诊断此症,即能防止重大发病率和死亡率。现在还不清楚,诊断此症的最佳途径,是通过遗传测试,确定引起血色病的*HFE*基因重大突变,还是测定铁储备和转铁蛋白饱和度。不是所有*HFE*

突变的纯合子都会发生临床血色病。检查铁代谢可能特异性更高,但也可能出现假阴性结果。

今后随着诱导其他常见病的基因的发现,患有这类疾病的人数还会增多。虽然多数患者在他们所患疾病中遗传作用很小,但有些人是比较明确的。预料在不久的将来,有关遗传测试、监督、筛检和治疗必要性的讨论还会升温。

复合性多因素疾病

常见病遗传学情况的了解,是现代医学重大挑战之一,可从预防、诊断和治疗上得到丰厚的回报。这些疾病的病因复杂,因为它是多个基因相互间和环境因素间的互动造成的。有关的特定基因可能因人而异。由于这种异源性,而任何一个特定基因在某一个体中可能起到的影响又相对为小,因此要鉴定这些基因是很难的。

以对罕见变异或家族性连锁的常规遗传学研究方法,是不能剖析常见遗传作用的。最近主要是集中在大病例组的研究上,比较病例和对照组中特定遗传标记(genetic markers)的检出率。单核苷酸多态性(SNPs)的鉴定,使得遗传标记的应用大为增强。这就是单个DNA碱基的个体差异,大约几百个碱基中即有一个。人类常见遗传差异,包括可能引起疾病的差异,有些就是由此造成的。现在的SNPs图谱已有变型200万种以上,现知基因组已发展为基因簇的模块,因此只要根据特定区内有限数量的SNPs,就能确定该区是否有一与疾病有关的基因。

确定疾病相关性问题,还因患者间特别是大型种族群体间的差异而更为困难。它可能成为病例-对照研究的障碍,可能出现虚假的相关性,或因相关性只限于部分病人而可能被疏漏。如对患儿和父母进行三联研究,可以解决这个问题,但这样的研究只能限于有核心家庭可供研究的情况时。

估计常见病的遗传危险因素,在今后几年中也将逐渐得到澄清。由此获得的信息,将以不同方式来应用,但主要会用在风险评估、疾病分级和开展新疗法等方面。

遗传风险评估的目的,是在疾病症候发生前确定个体的发病风险。从原则上来说,检测DNA样本,即可在出生时或人生任何时候确定遗传因素。发现有风险的人,可在发病前进行治疗,以防发生并发症,或劝其改变生活方式,以免接触可使发病风险增加的环境因素。

这种做法看上去虽很诱人,但在实施上可能仍须面对很多问题。首先,预测性检查只有能引导进一步治疗时才是实用的,而这可能是一个变动中的目标,因为开发一项风险测试项目,要比改变这种风险更快,而对干预方法的运用和评估则常因人而异。这已从疾病(如乳腺癌)测试中表现出来。有些涉危妇女的选择是不去了解自己的*BRCA1*状态,因为可能采取的选择包括监督和预防性手术,对她们来说都是不能接受的。如果有一项费用低廉而又安全、有效的处理方法,解除风险,则作出测试的决定就很简便,否则无论是做还是不做测试,都是很费斟酌的。对很多疾病来说,任何干预都要经过很长时间才能看出效果,因为它们从测试阳性到症候出现可能要经历很多年。除非能找到代理标志并作随访,证明预测性试验价值有时可能要几年甚至几十年时间。

第二个问题是遗传测试能预测到什么程度。大多数遗传试验都是着眼于可使发病相对风险轻微增加的较常见多态等位基因。这些试验的预测价值都很有限,也许不能促使受检者改变行为或服药。这在很大程度上当然还是决定于可能提供的干预功效如何。有些疾病的测试可能预报价值和临床实用性都很大,有些则意义不大。

第三是有关社会和伦理学方面的问题。如会不会有人以试验结果为借口,在听到所谓“免疫性”的虚假安慰后,就放纵自己,自暴自弃呢?遗传测试会不会使能负担医疗费用和不能承担医疗费用者的对立更剧?由遗传测试发现现有发病风险的人,会不会被推到就业和保险的底层?会不会使人对测试结果作出错误的理解,从简单化的遗传决定论出发,认为个人未来都已铸就,已无能为力,只能服从命运的安排?技术发展日新月异,将使社会和法律系统保持齐头并进的能力受到挑战。

基因组学在医学实践中的另一运用就是对疾病的剖析。即使不把遗传测试用于发病风险的预测,也可为临床确诊的疾病明确最合适的治疗方法。也许像高血压和糖尿病这些最常见病变,都是由不同病因引起的综合征。这些病因的具体组合固因人而异,可望收效的治疗类型也不尽同。如高血压病降压药的选择,最终可能在一定程度上决定于通过遗传测试确定的具体病因。现在已有基因型预测常用药疗效应的例证(如哮喘)。现在虽尚未列为临床常规应用,但是最终很多(即使不是大多数)治疗方案的拟定都将与遗传测试同时进行。

除了帮助选择最有效药物外,遗传测试还可能在

表 35-4

常见多态性影响药物代谢率的基因

基因	药物(举例)
CYP2C9	苯妥英,华法林
CYP2D6	异喹胍,β-阻滞剂,抗抑郁剂
别嘌呤转甲基酶	巯嘌呤,硫唑嘌呤
N-转乙酰酶	异烟肼,肼屈嗪

避免副作用和拟定最佳剂量上起作用。现知很多药都会发生一些罕见副作用,有些严重到足以废除该药的应用。这些副作用中,有些可能只在多态基因座上有一特定等位基因而变得易感的人才会发生。线粒体 DNA 多态性与氨基糖苷诱导耳聋的相关性就是一例。应用遗传测试即能确定有发生这些副作应风险的人,从而只对无此风险的非易感者用药。因此这种测试不但可使治疗更为安全,也使本来可能撤除不用的人继续应用。

药物吸收和代谢,基本上是在遗传控制下。现知有几种多态性能造成特定快速或徐缓代谢现象,有些人发生的剂量相关性副作用或常规剂量下疗效缺如,即由于此(表 35-4)。发现这些多态性,就能按病人代谢类型确定对他合适的剂量,提高疗效,无需经历漫长的剂量摸索过程。

遗传学和基因组学对医学的最大贡献是它能确定新药目标,开发新的治疗途径。确定引起常见病的基因,就能阐明疾病发生的细胞机制。从而有可能开发出生理作用机制更为准确的新药,作用更好而副作用更少。还有可能开发出以基因置换或向细胞插入基因的方法,作为局部药物发送系统。治疗常见病,也能应用基因组学的研究成果,即使是未以遗传试验预测风险时。

结论

“人类基因组计划”是在大多数医生已完成自己的专业培训后启动的,因此熟悉医学遗传学与基因组学的方法和内容的人很少。虽然如此,在今后一些年里,医生们在日常工作中利用基因组计划成果的情况会不断增多。无论他们是为罕见的遗传病患者提供治疗,还是为通常不被认为是遗传病的常见病患者服务,可供选择的处置项目都会不断增多,而这些检查和治疗在一定程度上都是从基因组序列得到的启发。

医生和病人接触可以归结为两个问题:为什么会是这个人(why this person)? 为什么会是这个时间(Why this time)? 一个人来寻医问药,其实是人类进化的结果,也是作为一个有着某些遗传脆弱性(genetic vulnerabilities)的种群的成员而来的,因为他可能遗传到家族的某些危险因素,因为他会接触到某些环境因素,因为特定生理过程出了毛病,因为他的行为特征使他寻医问药,因为亲友督促才来就医,因为社会能提供医疗上的方便,还因为他能承受医疗费用。遗传学虽不能回答所有这些问题,但是它所提示的很多生物学问题,正是解决多少代以来困扰人类的医学难题的关键。

推荐阅读

Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, et al. A vision for the future of genomics research. Nature, 2003, 422:835 - 847.
基因组学研究的展望。
Collins FS, McKusich VA. Implications of the human genome project for medical science. JAMA, 2001, 285:540 - 544.
人类基因组计划的意义。
Subramanian G, Adams MD, Ventor JC, et al. Implications of the human genome for understanding human biology and medicine. JAMA, 2001, 286:2296 - 2307.
人类基因组对认识人类生物学和医学的意义。

(王贤才 译;王小磊,龙宝光 校)

第 36 章

遗传风险评估

Margretia R. Seashore

遗传学(genetics)和基因组学(genomics)的进步,正在使临床医学发生深刻的改变。利用这些进步,医生可以确定个别的遗传风险,并通过适当评估和检测,协助对疾病的预防和处理。医生对问题的反应和对遗传风险的关注,又决定于他对如何鉴定这些风险的认识。遗传因素使发生特定疾病的风险增加,高于该病在一般群体中的发生率。可使遗传风险增加的因素包括决定单基因病的遗传突变、平衡染色体重排(balanced chromosomal rearrangement)和造成疾病易感性的基因型(genotype)。基因和环境因素导致对疾病的易感性。

医生的职责是及时确定具有风险的个人和家族,提供信息和干预,以减少风险,或使个人和家族在知情的情况下,对此作出选择。但在遗传风险评估上,还很少见到有充分对照的前瞻性研究报道。因此目前还只能根据临床观察和专家意见作出决定。虽然如此,遗传评估的实用性已经得到大量资料的支持。预防疗法能提高医生的医疗干预水平。遗传风险信息能使人把握生育时机,而使产出健康婴儿的机遇增加。遗传测试提供的信息,则可用来改善这些风险。种族背景、病史和家族史则可反映遗传风险增高的线索,提示应作哪种类型的遗传测试。如果医生和病人确信遗传测试能对病人的处理起到作用,就要选择具体检测项目,决定何人作此检查。本章就是要讨论如何根据遗传测试、种族背景和家族史来改进个人和家族的遗传风险评估。

利用遗传测试进行遗传风险评估

文献上遗传测试的定义是通过"对特定基因、基因产物或功能的分析,或由其他 DNA 或染色体分析,发现或排除可能与某一遗传病有关的改变。"定义强调遗传测试和测试结果与提示某一遗传病的存在或素因(predisposition)的关系。基因测试的功效决定于很多因素,包括试验特征、受试者和测试者的选择以及对如何应用测试结果的理解等。

开发任何疾病的基因诊断技术,都要取决于对该病在遗传层面上的了解。测试项目的特征和实用性,是决定以测试进行遗传风险评估的重要因素。基因测试的准确性和预报价值,决定该测试项目适用与否。科研人员发现与疾病相关的分子或生化改变后,就可根据研究结果开发出检查该病的测试方法。但是研究成果进入临床之前,必须进行严格的考核,才能用于临床。判断一项医学试验是否切实有效,常用标准包括敏感性、特异性、阳性预测价值和阴性预测价值等,都是必须确定的。还要为遗传试验的性能和解释,制定技术规范与准则。供临床应用的实验室检查项目,必须符合《1988 年临床检验改良修正案》(CLIA)的要求。美国医用遗传学会(ACMG)联合试验与技术转让委员会工作组和美国病理学会已为遗传检查的质量保障和熟练标准制定了方案。ACMG 为就遗传检查在某些疾病中的应用表明了自己的立场。如果已知某一检查所得结果有再现性,临床应用时就须考虑该检查。

当临床症候提示某一遗传诊断时,遗传测试可能有助于诊断的落实。遗传测试能对前症状期诊断的风险增高作出评估,当配偶双方都有某一突变时,还能由遗传测试确定可使不良生育结局风险增高的基因杂合子。

了解疾病的分子病理学和遗传异质性(genetic heterogeneity),是选择合适遗传测试的关键。有时只是某一特定基因的少数突变引起疾病。如此利用 DNA 法即可检出。以 DNA 为基础的基因测试法包括疾病分离情况相关的 DNA 单元型(haplotypes)与家族中该病的链锁研究,正常和突变序列 DNA 探针间核酸杂交法,确定特定 DNA 改变的聚合酶链反应

(PCR)技术,以及确定突变的DNA直接测序法等。基因内有些DNA改变是正常多态性,与发病风险增高无关。有些遗传变异不是现有技术所能轻易发现的。对那些有着成百上千突变和每一受累家族都有一独特突变的情况,DNA法检查即未必适用,而蛋白质检查如酶学和蛋白质截短试验提供的信息可能更为特异和准确。将来利用微型集成线路片(微芯片)进行的表达测试(expression testing),揭示表达的是哪些蛋白,将使遗传测试再次革新,但在目前大多数遗传病都还没有这样的检测方法。

在特定突变及其频率业已获悉的群体,遗传测试是高度准确和很有预报性的。少数特定突变如在群体中几占全部突变,则基因测试就可能是一目了然的,基因携带者的检出率可达90%~95%以上。如果相关性不是这样高,遗传测试的实用性就大为减低。

遗传测试对临床转归的预报价值,决定于该基因型与表型(phenotype)的相关度,而这种相关性是因遗传病而异的。很多儿童时期出现的单基因病,基因型与表型相关性很高。如氨基己糖苷酶A(hexosaminidase A)基因外显子11(4-bp ins,ex11)插入4个碱基所致经典型Tay-Sachs病(TSD),见于有德系犹太人血缘的患儿。又如半乳糖-1-磷酸转尿苷酶(galactose-1-phosphate uridyltransferase)蛋白188号位(Q188R)谷氨酰胺为精氨酸取代,这是经典性重型半乳糖血症等位基因。

选择遗传试验时,医生须注意基因座异质性的影响,可使不同基因突变发生类似的临床病变。这种异质性使遗传测试情况更为复杂。乳腺癌时,*BRCA*1、*BRCA*2和*TP*53突变都与家族性乳腺癌相关。在对这样的家族中有乳腺癌的人进行遗传测试前,要先确定家族中患者的相关突变。即使是以孟德尔方式遗传的单基因病,这种遗传异质性也会使测试更为复杂。基因座异质性在Charcot-Marie-Tooth神经病、色素性视网膜炎和感觉神经性耳聋等不同病变时都有一定作用。

决定是否应作一项遗传试验时,病人和医生都要考虑此举的目的性。对可望由试验得到的信息种类,要有现实的预计,还要决定是否有多个家族成员需要或希望作此检查。整个过程包括沟通相关信息、取得同意和提供结果。如果纯合子还是杂合子对特定突变和临床转归高度相关,基因测试就能为治疗选择作出明确的启示。决定进行某一遗传试验时,病人和医生都要了解试验结果对临床转归的预测价值有多大,他们将根据试验结果有何举措。是否存在有效疗法?要作直接监护吗?如何安排生育选择?试验结果阴性,能否使监护或介入性医学测试的需要度减低?

围绕个人和家庭遗传测试,可能涉及很多种族、法律和社会问题。基因测试可能暴露家庭中并未进行测试的其他成员的情况,而这些人往往并不在决定测试的群体中。如果家中多个成员都在测试,结果可能发现家庭中的生物学关系不是家人以为的那样。在有多人受累的家族,测试结果可能发现哪些人有风险,哪些人没有风险,而这就可能使一些测试者感到痛苦或内疚。但对特定家族而言,测试也未必能得到答案。由于问题的复杂性,因此认真获取知情同意是进行遗传测试的必不可少的条件,还须保护测试结果的隐私性。讨论测试结果时,必须对所有这些问题保持充分警惕。

遗传测试可能涉及整个群体而不是单一个人或家庭。群体筛检应在症状发生前确定可治病变,特别是早期确定可使转归改善时。筛检也能确定不良生育结局的风险。群体性筛检可以是一项公卫措施,如新生儿筛检;可能是社区筛检,如Tay-Sachs携带筛检;也可能是工作性测试,如对所有妇女提供的产前检查。

40年新生儿筛检经验,已证明是一项广泛的群体性遗传筛检的范例。苯丙酮尿症就是由新生儿筛检鉴定的第一种疾病:由苯丙氨酸代谢障碍引起的严重精神发育不全(mental retardation)。由于发现苯丙酮酸病(PKU)患儿的同胞手足如被早期诊断,并以限制苯丙氨酸的膳食治疗,可使认知功能发育正常,因此1962年决定为新生儿作PKU筛检。以后列入新生儿筛检的疾病不断增多,这是它的原始代表。串联质谱法(tandem mass spectrometry)的应用,使可由筛检确定的疾病增至30种以上。新生儿筛检计划的成功,有赖于追踪和治疗计划的实施,以进行确诊性测试,有效随访和针对性治疗。经验证明:过去认为已被充分界定的疾病,也有变异型,一般都是过去未被认识的较轻型。除了PKU有变异外,对新生儿筛检转归的进一步研究证明:由筛检发现的疾病,大多都有类似程度的变异性。这方面的例证如半乳糖血症较轻的Duarte变异型,中链酰基辅酶A脱氢酶(acylcoenzyme A dehydrogenase)缺乏时起病年龄的差异等。新生儿筛检计划提高了对筛检发现的疾病长期转归的认识,发现了令人震惊的后果,如PKU未治妇女妊娠期间血中高浓度苯丙氨酸的致畸作用。这些计划也提出了一些新问题,如保留Guthrie卡片以后用于其他目的,如诱骗(或绑架)事件的鉴定,猝死

诊断，以后用于研究影响健康的遗传因子等。从新生儿筛检中积累的经验，为今后开展针对成年起病的更广泛的群体性遗传筛检计划提供了重要依据。

为已孕和拟孕妇女安排的筛检计划，是群体性遗传筛检的另一实例。筛检目的是评估生育风险，即为她们检查在纯合子状态时会发生有害影响的基因，是否为这种基因的杂合子。测试项目是根据发病的群体频率、能否检出相当百分数杂合子、病情轻重以及在生育上是否有选择余地等选定的。有些测试项目是根据妇女或其配偶的种族背景提示的发病风险增加而决定的。还有些测试项目是根据母亲年龄、家族史或既往妊娠结局等安排的。美国妇产科学会(ACOG)和ACMG已为产前筛检制定了指导原则。有一条建议是对*CFTR*基因的各种突变进行测试，此举可使多种群体中引起囊状纤维变性的等位基因杂合子，至少90%得以检出。

在未经选择的一般群体中，广泛筛检遗传风险的作法，仍难推行。当然，如果这样的检查费用有限，能为发病风险提供翔实信息，而该病又能通过适当防范措施而解除或减轻的，自属功德无量。有可能通过筛检获悉的疾病有血色病(hemochromatosis)和α-抗胰蛋白酶缺乏(α-antitrypsin deficiency)。载脂蛋白E(apolipoprotein E)基因座的特异性等位基因可能与发生Alzheimer病的风险增高有关。对特定药物发生不良反应风险增多的药物基因组特征(pharmacogenomic traits)也是筛检目标。但在这些新信息实际应用以前，科研人员必须阐明由这类等位基因所致疾病或不良结局的终生风险。迄今为止，鉴定可使这种易感性增加的变异体等位基因的工作还刚起步，这种测试项目尚未付诸实用。新模型必须考虑到遗传和环境对疾病的影响。与常见复杂病如糖尿病、高血压等发病风险增高有关的基因座尚未充分明确；可使神经管缺陷发生风险增加的*MTHFR*突变，现正研究中，但目前还没有能检测这种风险增高的实用方法。

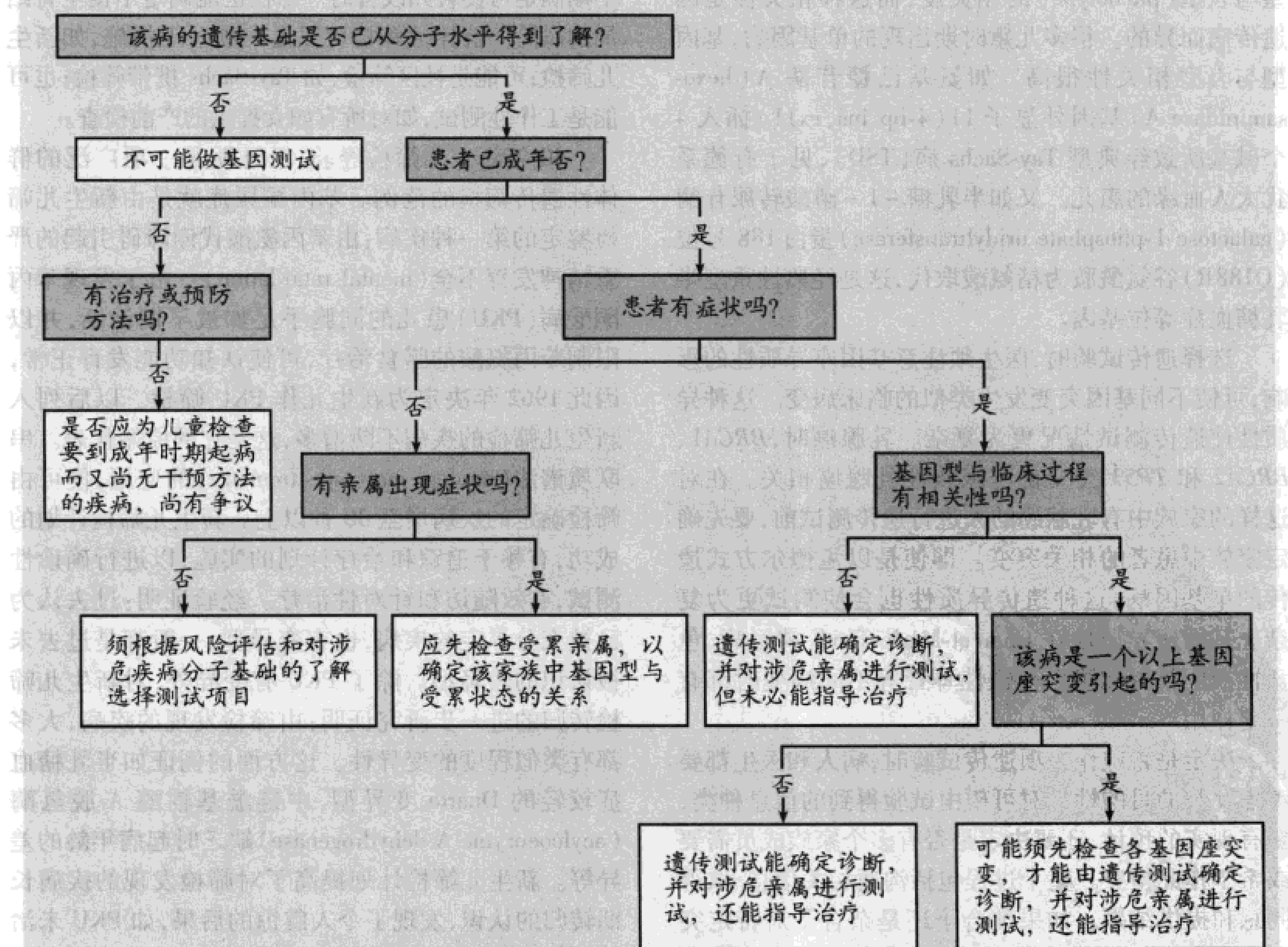


图36-1 基因测试对策。根据对疾病分子病理学的了解应用基因测试技术。基因型和临床过程的相关性引导测试的应用。通过测试可使诊断落实，引导治疗，并对涉危亲属作出评估。

但是从新生儿筛检和出生前遗传测试的经验看来,如果有这种层面的群体性筛检推出,注意阐明基因型-表型相关性和遗传变异类别内的表型可变性,将在有效运用群体测试中起重要作用。为儿童检测成年时起病风险的等位基因,如对该病尚无干预方法或无需在儿童时期进行干预,则应否从事这样的检测尚有争议。新发展会使检查力度增加,但遗传测试已经是一种有效检测手段,正确运用并给予适当预计,是能引导临床决策和提供实用信息的,据此行事,可以防止或减少疾病的发生。图36-1是遗传测试的选择流程。

根据种族背景评估遗传风险

按种族背景进行的遗传测试,常用于评估疾病易感性,提供生育选择方面的信息。种族背景和种族常被错误地混为一谈。“种族”是一个社会属性的概念,而有关种族起源的信息则能传递遗传信息。即使在美国人口普查中,**种族**一般也是一个语义含糊的术语,未作科学界定。在种族内部,个体间的遗传差异也比种群间的遗传差异要大。这样界定的种族,作为遗传测试标准的意义不大,但是建立者效应(founder effect)、地域隔离、社会隔离、遗传漂变(genetic drift)①和类似因素可使特定群体内某些致病等位基因厚聚。而种族背景正是这些因素的体现,故可使突变风险增加,造成对疾病的易感性或使发生不良生育结局的风险增加。如能对人类基因组学(genomics)和蛋白质谱学(proteomics)取得全面了解并予测定,就有可能根据基因表达或多重等位基因测试确定个体遗传风险。到那时,就能以种族背景代替地域起源或其他隔离因素,表示特定突变的风险增加。正是由于这点,医生可以在此界限内,根据病人自报的种族起源进行遗传测试。

所有种群都可因突变而使该群体的发病频率比种群内他人增加。没有一个种群不存在这样的倾向性。引起或诱发疾病的突变频率,因种族而异。应考虑进行遗传风险评估的种群有北欧白人、南欧白人、撒哈拉以南非洲人、土著人、德系犹太人、其他地区犹太人、亚洲印度人和东南亚人、中东人、地中海人等。

根据种族起源进行遗传测试的目的是取得有关信息以指导医疗干预。检查父母是否属于纯合子状态下可致严重疾病的隐性等位基因的杂合子,可为生育决定提供信息。检查致病或可使发病易感性增加的突变,即可成为该病防治的依据。两种情况如何应用遗传测试,决定于技术因素和突变状态与临床转归间的关系。遗传影响尚未确定的医学问题,也见于某些种群,如非裔人士的高血压。目前对这些疾病虽尚无特异性遗传测试,但可由临床监护及时发现病变,防止严重并发症的发生。

为有德系犹太人血统的人检查Tay-Sachs病(TSD)(家族性黑矇性白痴)杂合子,是遗传测试在特定种群中应用的典范。此病在德系犹太人中为一隐性遗传的神经性疾患,可在儿童早期造成严重障碍和死亡。引起TSD的溶酶体酶(氨基己糖苷酶A,hexosaminidase A)异常,是20世纪70年代发现的,测定此酶活力,能区分杂合子和无此遗传突变的人。这种测定对检出杂合子的敏感性接近100%。对涉危群体的教育计划、准确测试和高度敏感的出生前测试,可为双方都有TSD突变的配偶提供生育选择。在德系犹太人社区中开展社区性杂合子筛检,已有约30年历史,使得德系犹太人中TSD的发生率大为减少。现在已知TSD突变在80种以上,德系犹太人中可由DNA测试检出的TSD携带者约98%。由于酶测试敏感性的增加,故先作酶测定,再由DNA检查确定特定突变以利产前诊断和扩大家族成员中检测人员。

与TSD不同,Gaucher病是遗传测试作用尚未明确的另类疾病的代表。1型Gaucher病即成年起病型,每1000德系犹太人中约有1例,风险高于其他种群。德系犹太人中突变,约97%都是葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase)基因的4种突变。但同一基因型的个体,临床表达可有很大差异。采用像TSD那样的检测计划,很难收到切实效果,因为基因型和该病的发生与临床经过间相关性不大。虽然遗传测试能确定发生症状的风险较高的人,但是遗传改变还不足以引起症状。单由遗传测试得到的信息,还不足以在临床干预方面作出决定,尚须参照其他临床和实验室检查资料。

根据种族背景选择遗传测试,还可能受到其他因素的干扰。病人和家属可能都不很清楚种族背景方面的实况。收养关系(adoption)可使种族起源含糊不清。近来还有由于社会原因而隐匿种族背景的情况。很多人口中都有宗教改变的情况发生,因此宗教取向

---

①genetic drift 指因遗传群体大小有限而造成的基因频率的随机波动。

——译者

已不能准确反映种族背景。美国社会是由众多种族家系构成的。以种族风险计算隐性疾病的风险，决定于父母双方的种族背景。表 36-1 就是由种族起源进行遗传测试的模型。

根据家族史评估遗传风险

家族史可能提供重要线索，反映有明显遗传因素的疾病风险增加。收集家族史时，要注意问到癌症、心脏病和糖尿病等情况，但是这些疾病都很常见，哪些特征提示重大遗传因素呢？提示遗传风险的家族史特征如疾病的早发性，家族中多个成员患有同一疾病，患者尚有其他特征存在，如躯体畸形和智能障碍等。

如有痴呆之类精神发育不全（mental retardation）或智障等家族史，应立即想到遗传病的可能。儿童时期发生的精神发育不全，可能提示遗传风险已被充分界定的疾病，如 Down 综合征、脆性 X 染色体综合征（fragile X syndrome）。成年起病的痴呆可能提示不同类别的疾病，遗传风险亦已充分界定，如 Huntington 病、早发性 Alzheimer 病等。精神发育不全、新生儿死亡、原因不明性死产（特别是伴有先天性畸形的）等家族史，可能是家族中染色体重排（chromosomal rearrangement）引起的。儿童或成人的原因不明性夭亡或猝死，可能是不同遗传病引起的，如 Marfan 综合征、长 QT 综合征、脂酸氧化和转运障碍等。

非同寻常的药物反应，应想到药物代谢、转运或激活的遗传性异常。*CYP* 细胞色素 P-450 基因多态性可使很多药物代谢失常，如香豆素类抗凝剂、降压药、抗心律失常药等。虽然特异性遗传试验尚未广泛用于证实个人风险，但如有对特定药物异常反应的家族史，应立即引起注意，并尽可能考虑另类药物。线粒体 DNA 中 1555A-G 突变可使有些氨基糖苷类抗生素代谢发生改变。有此突变的人接触这些抗生素后，能检测到感觉神经性耳聋。

从家族史还能发现近亲关系（consanguinity）。由此引起的遗传风险是由于近亲婚配时，双方都可由共同祖先处获得遗传基因，这些基因在共同祖先的后代中是相同的。如果由该祖先继承到一个隐性遗传病异常等位基因，近亲婚配所生子女即有发生该隐性遗传病的风险。如果是一级以上堂（表）血亲婚配，发

表 36-1

种族风险

种群	患病率增高的疾病	蛋白质或生化测试	检出	基因测试	检出
北欧白人	囊状纤维变性	血胰蛋白酶原（只作新生儿筛检）	A，N	*CFTR* 突变	A，H
	苯丙酮尿症	血苯丙氨酸，酪氨酸	A，N	*PAH* 突变；>600 突变	A，H
德系（东欧）犹太人	Tay-Sachs 病	氨基己糖苷酶 A	A，H	*HEXA* 突变	A，H
	Niemann-Pick 病 A	鞘磷脂磷酸二酯酶（酸性鞘磷脂酶）	A	*SMPD*1 突变	A，H
	Canavan 病	天冬氨酰基酶；N-乙酰天冬氨酸（尿）	A	*ASPA* 突变	A，H
	Fanconi 贫血 C			*FACC* 突变	A，H
	Bloom 综合征			*BLM* 中 BlmAsh 突变	A，H
	Gaucher 病	葡萄糖脑苷脂酶	A	*GBA* 突变	A，H
	家族性自主神经功能异常	IKAPPAB 激酶复合物相关蛋白但无临床测试		*IKAP* 突变	A，H
	囊状纤维变性	血胰蛋白酶原（只作新生儿筛检）	A，N	*CFTR* 突变	A，H
非洲人	遗传性贫血：镰状细胞贫血，地中海贫血	血液指数，血红蛋白电泳	A，H	β-珠蛋白基因突变（出生前诊断）	A，H
地中海人	遗传性贫血：镰状细胞贫血，地中海贫血	血液指数，血红蛋白电泳	A，H	β-珠蛋白基因突变（出生前诊断）	A，H
西裔（拉美人）	遗传性贫血：镰状细胞贫血	血液指数，血红蛋白电泳	A，H	β-珠蛋白基因突变（出生前诊断）	A，H
亚洲人	遗传性贫血：镰状细胞贫血，α-地中海贫血	血液指数，血红蛋白电泳	A，H	β-珠蛋白基因突变，*x*－球蛋白缺失（出生前诊断）	A，H
中东人	遗传性贫血：镰状细胞贫血，地中海贫血	血液指数，血红蛋白电泳	A，H	β-珠蛋白基因突变（出生前诊断）	A，H

A＝受累者测试；H＝杂合子测试；N＝受累婴儿的新生儿测试。

病风险就很显著。如果配偶双方同属某一种群,而该种群中带有隐性遗传病异常等位基因的概率增高,则测试这些突变就很有用。

遗传病家族史何以能引导检查和处理,可由结肠癌的家族史看出。这样的家族史应使医生警惕遗传风险的可能。正确阐述风险能提高导向监督作用,有些病人可作前症状期治疗(如结肠切除术)。遗传测试还能帮助确定家族中其他涉危人员。由于很多基因都与结肠癌的发生有关,因此测试必须是针对适当基因的。有些突变与结肠以外其他脏器有关,如子宫癌、甲状腺癌、十二指肠癌等,发现这些突变提示有必要将监督面更为扩大。还有些突变是与癌症素质(predisposition to cancer)相关,但不是只涉及这些因素。ACMG 和美国人类遗传学会(ASHG)就结肠癌的遗传测试问题发表了自己的观点,对特异性检测项目作了评述,指出如有结肠癌家族史,就应进行咨询。用于结肠癌风险鉴定的分子测试项目见表 36-2。

了解家族史应从三代谱系的了解开始,每个家族成员的健康状况都要问到。任何时候如家族中有二人以上似患同一疾病,就应考虑遗传因素,特别是面对相对罕见的疾病时。如明显表现为孟德尔遗传方式,或该病就是已被明确的遗传病,就应作进一步评估和测试。如果家族史显示不是孟德尔遗传方式,就应再次检讨诊断,查考医疗档案,确定家族中特定疾病的病例是否已有报道。常染色体隐性遗传病时,患儿的出生可能就是父母为罕见隐性遗传病杂合子的最先信号。这里遗传模型决定于正确诊断和该病的已知遗传方式。

就 X 连锁疾病而言,必须确定患者是否有新突变,或由杂合子母亲(她碰巧没有受累亲属)处遗传到一项突变。过去这种分析主要就是根据谱系进行 Bayes 计算。现在则可通过分子诊断技术,提高这种情况下杂合子状态的识别能力。

对常染色体显性遗传病,就须查考文献记录,以确定反映新突变的病人比率(可能接近 50%)。如果这些显性遗传病似为一新突变所致,家族中其他成员就不存在风险,但患者的子女都有 50% 概率遗传到该基因。表达的可变性会干扰对显示为常染色体显性遗传病的家族分析。有些家族父母都未受累于显性遗传病,但无测试方法加以排除,此时发生的罕见复发,是由于性腺嵌合(gonadal mosaicism)。但是一般说来如果家族中别无任何成员受累,也能提示患者可能是有了新突变。

很多情况下虽不符合孟德尔假说,但该病却有家族聚集现象。很多疾病如神经管缺陷、唇裂和腭裂、幽门狭窄、多发性硬化等,似乎是多因素引起的,既有遗传又有其他尚待阐明的因素。可量化性状(quantitative traits)如高血压,常见病如糖尿病、心脏病等,都

表 36-2

结肠癌易感性的遗传试验

癌型	试验名	方法(文献)*	估计分析敏感性和特异性	取样	指征
HNPCC	MSI, IHC	微卫星不稳定性分析(22)和免疫组化染色(38-40)	85%, 85%	石蜡块(肿瘤)	结肠或子宫癌患者,家族中结肠或子宫癌患者≥3 例,或有早发性结肠癌;如肿瘤出现 MSI,应考虑种系突变分析
HNPCC	MSH2, MLH1	DNA 测序(即 31)	70%, 99%	全血(4 mL 淡紫顶试管)	患者家族中结肠或子宫癌≥3 例;如过去作过 MSI 肿瘤试验,微卫星稳定,则种系突变概率低
HNPCC	MSH2	蛋白截短(28-30)	50%, 99%	全血(7 mL 淡紫顶试管)	家族中结肠癌≥3 例的患者先检查,未受累涉危亲属只在检出患者突变后才作检查
FAP	APC	蛋白截短(26-27)	75%, 99%	全血(7 mL 淡紫顶试管)	先查受累者,未受累涉危亲属只在检出患者突变后才作检查
家族性结肠	APC11307K	ASO(17)	99%, 99%	全血(7 mL 淡紫顶试管)	德系犹太人血统、家族有结肠癌史的受累和未受累者

* 文献指《医用遗传学》(Genet Med)中论文。

APC = 结肠腺瘤性息肉病;ASO = 等位基因特异性寡核苷酸;FAP = 家庭性多发性腺癌;HNPCC = 遗传性非息肉病性结肠直肠癌;IHC = 免疫组织化学;MSI = 微卫星不稳定性。

由 Joint Test and Technology Transfer Committee Working Group, American College of Medical Genetics: Genetic Testing for colon cancer: Joint statement of the American College of Medical Genetics and American Society of Human Genetics. Joint Test and Technology Transfer Committee Working Group. Genet Med, 2000, 2: 362-366.

表 36-3

有遗传病风险家庭的生育选择

收养子女
辅助生育
以供体卵作体外受精
以供体作人工授精
植入前遗传诊断
出生前诊断

有家族性聚集现象。控制这些疾病的基因现正积极研究中。但在相关的特异性基因被阐明前,为这些疾病提供的遗传咨询,还只能依靠特定疾病的经验性数据。

生育计划和出生前诊断

从遗传测试、种族背景和家族史所获信息的应用,决定于被考虑疾病有无实用干预方法。可能采取的举措如对生育的知情决策,前症状期监督或处理以减少发病风险或防止疾病的发生,对新诊断病变的及时治疗,或提高病因认识(即使尚无进一步处置措施可用)。如有家族遗传信息,则对风险的预计是重要一步。对风险的感受在家庭决策中可能比风险的实际数据更为重要。这种感受至少决定于以下两种因素:(1)面对的风险与背景风险的比较;(2)总体负荷,即风险与轻重的综合考虑。如苯丙酮尿症(PKU)时,第二个孩子再发生此症的风险是4:1,远高于一般群体中10000:1的风险。但是对那些认为未出生儿童发生某种病变的机遇只有百万分之一的夫妇来说,万分之一的风险可能也失之过高了。提出这样的风险数字,就可能改变对该风险的感受。PKU的4:1复发概率也就是3:1的不复发概率。对负荷的判断是个人的认识。躯体障碍对一个家庭来说可能认为是一个严重负荷,但另一家庭可能认为尚可容忍,智力障碍才是不能接受的。帮助家庭如何正确思考风险,是遗传咨询的重要内容。还可以这样来帮助家庭,即向他们描述已被诊断的疾病,或已确定发生风险增加的疾病。很多人到当地图书馆去,想要找到有关该病的文献记录,或请他在医务界的朋友去做这样的事,结果往往得到错误信息或已过时的信息。医生可以提供有关该病的最新和可靠的文字资料或网络信息。医学遗传学诊所能提供这方面的小册子或其他文献。还应向家庭提供包括重要论点的文字咨询报告。优质遗传咨询也是对医生诊断、分析、交谈和支持能力的考量。从开始检查时通过遗传模型的建立和对涉危者的确定,到信息转移的完成,运用这些技能,病人及其家属就能为未来作出知情而明智的决定。

如果问题是对尚未出生儿童的风险,应使涉危某一遗传病的家庭了解现有生育选择情况。此时出生前诊断和孕前诊断都是重要生育选项,应予重点讨论,同时安排适当的生育辅助技术方面的专家提供咨询。涉危家庭通过这些选择,就能提高生育健康儿童的机会(表 36-3)。

出生前诊断方法取决于胎儿影像、胎儿细胞DNA检查、胎儿细胞染色体检查、分析物检查,胎儿细胞蛋白和酶测定等。常染色体和性染色体主要非整倍性(aneuploidies)以及染色体重排、缺失、插入等,都能以此诊断。出生前DNA诊断是以胎儿细胞进行的。植入前遗传诊断(preimplantation genetic diagnosis)是利用体外受精(*in vitro* fertilization)由胚胎活检取合子的一个细胞进行检查,再将未受累胚胎植入。检查须了解特定突变或涉及的DNA改变,解释时则须设想一个细胞能够反映胚胎的全貌。就单基因

表 36-4

出生前诊断法

方 法	应 用	风 险
植入前遗传诊断	植入前确定遗传改变	须作体外受精实验
超声成像	估计胎龄	尚未发现
	评估生长	
	解剖和器官功能检查	
羊膜穿刺或绒膜绒毛取样	羊水:分析蛋白,测定胎儿分析物	
	胎儿细胞:分析DNA、染色体、蛋白质等	
羊膜穿刺(15~20周)		流产风险<0.5%
绒膜绒毛取样(9~11周)		流产风险<2%
脐周血样	胎血:分析细胞,测定血清分析物	流产风险<2%

遗传病而言,这种设想是合理的,但要排除染色体分析时的嵌合则可能不易。已由植入前遗传诊断鉴定到的单基因遗传病范围包括常染色体隐性、常染色体显性和X连锁等情况。有几种疾病的多项测试困难大得多,仍在开发中。测定母亲血清中α-甲胎蛋白(α-fetoprotein)、人绒膜促性腺激素和非结合性雌激素(三联筛检),无论母亲年龄大小,都可检测到约70%的胎儿Down综合征,无论过去风险如何,都应建议检查。在此基础上,加测抑制素A(inhibin A)(四联筛检)或加测妊娠相关性血浆蛋白A和超声测定颈背厚度,还能提高检出率,现正积极研究中。出生前诊断试验的指征和风险见表36-4。

植入前诊断、妊娠中三月羊膜穿刺、绒膜绒毛取样和脐带穿刺胎血取样的指征、应用和风险见表36-4。由绒膜绒毛采样所作研究提示:操作后所生婴儿有发生肢体发育不良的轻微风险(1:3000~1:1000)。胎儿镜检查(fetoscopy)只在其他诊断渠道均已失败后才会动用,可以窥悉胎儿解剖情况,并作胎儿组织(如肝或皮肤)活检。

重要的是进行产前诊断的孕妇,必须给予极为清晰明确的咨询。从事任何操作前,都要清晰说明测试的预期目标和限制性,这点至关重要。对正在追查中的诊断,要作充分解说,还要使病人知道:检查结果正常,也不能保证产下的婴儿一定是正常的。如果检查结果不正常,她的可能选择就是要么终止妊娠,要么继续妊娠到足月。偶尔也有为受累胎儿进行手术或药物治疗的,但此举可能也是实验性、不确定和有风险的。终止妊娠的决定须与产科医生共商,由将要作此处置的产科医生来说明处置过程、可能发生的并发症,还要提供适当的心理支持。

推荐阅读

Geller GBJ, Green MJ, Press N, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer: The process and content of informed consent: Consensus Development Conference. JAMA, 1997, 277: 1467 - 1474.

成年起病型癌症易感性的遗传测试,取得受检者知情同意的过程和内容。有关遗传咨询的精神影响,遗传信息的心理压力和信息传递的技巧。

Human Genome Project Information on Gene Testing:

有关人类基因组计划遗传测试信息: http://www.ornl.gov/hgmis/medicine/genetest.html. 复习遗传测试,并与提供测试信息的网站链接。

Lloyd FJ, Reyna VF, Whalen P. Accuracy and ambiguity in counseling patients about genetic risk. Arch Intern Med, 2001, 161: 2411 - 2413.

有关遗传风险咨询的准确性和模糊性。本文是有关遗传测试的咨询的案例评述。

Milunsky A. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment. 3rd ed. New York: Plenum Press, 1998.

有关出生前诊断的专著:《遗传病与胎儿:诊断、预防和治疗》。

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

在线人类孟德尔遗传网址: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim.searchomin.html. 已知人类遗传性状编目,链接基因组数据库。

(王贤才 译;王小磊,龙宝光 校)

第 37 章

先天代谢缺陷

Louis J. Elsas Ⅱ

代谢是一个集合性的术语，概括了整个身体的，以及已分化的器官、细胞和细胞器的，整合在一起的生物化学过程。正常的新陈代谢维持由底物到产物的合成和分解的物质流，从而保证了机体能以节约的方式维持内环境的稳态平衡。在20世纪初，加罗德就认识到正常人类代谢途径可以发生阻滞，而这些阻滞是按孟德尔方式遗传的。他在1908的一次演讲中描述了4种都表现为常染色体隐性遗传的疾病（尿黑酸尿症、白化病、胱氨酸尿症和戊糖尿症），并第一个创造了先天代谢缺陷这个术语。加罗德假定，充分表现病态的患者是突变基因的纯合子，而这个突变影响了特定的代谢流，其双亲则为杂合子，临床上表现正常。他给尿黑酸尿症患者蛋白质或其他尿黑酸的前体时，尿黑酸的排泄就增加，表现为尿液搁置后颜色加深。他推断，这种“反应序列受阻”的情况是受遗传控制的，因为谱系分析符合常染色体隐性遗传的模式。尿黑酸尿症的酶缺陷是直到50年之后才发现的，此时发现患者的肝、肾中的尿黑酸氧化酶均缺失。在过去两年中，尿黑酸－1，2－双氧化酶的基因已经克隆出来，导致功能障碍的突变也已得到明确。

首次发现蛋白质功能障碍可以导致疾病的证明来自吉布森在1948年的观察：高铁血红蛋白血症患者的红细胞中的高铁血红蛋白还原酶出了问题。至1952年，波林和英格拉姆已在镰状细胞贫血中查出一种异常的血红蛋白结构。与此同时，科里夫妇也在冯·吉尔克病（亦称Ⅰ型糖原贮积症）中发现肝脏中缺乏葡萄糖－6－磷酸酶，这也就证实了加罗德的理论，因为疾病的发生是由于肝脏中从糖原到葡萄糖的代谢途径出现了阻滞。

须知，人类蛋白质的变异通常并不导致疾病。在正常人群中的血红蛋白、葡萄糖磷酸变位酶、乳酸脱氢酶、红细胞酸性磷酸酶、结合珠蛋白、免疫球蛋白等中都已发现可遗传的多样性。在某些情况下，最佳健康还需要有多样性，就像免疫球蛋白，还有血红蛋白由胎儿型向成人型的转变均是如此。有几种机制可以产生正常的蛋白质多样性。例如β-珠蛋白有许多核苷酸序列的变异型，造成一级结构中的氨基酸变化但并未产生功能上的改变。当不产生功能改变时，这种变化就只被认为是一种**多态现象**。正常的蛋白质变异可以通过正常的基因重排来实现，例如免疫球蛋白在形成过程中可针对外界的抗原产生所需的变异（第265章）。在这种情况下，通过基因重排以产生蛋白质变异是针对抗原才发生的。另一种产生蛋白质变异的机制是通过可变RNA剪接。例子包括胰岛素受体、弹性蛋白、甲状腺过氧化物酶和酪氨酸羟化酶。进化上保守的基因，也可以通过对编码出的蛋白质进行翻译后修饰，来决定其器官特异性和在细胞内的位置。对蛋白质进行糖基化可决定该蛋白质是趋向膜受体还是分泌出去，这就是人体内形成蛋白质多样性的翻译后机制之一。由一个例子就可说明这些机制的重要性，即人体蛋白拥有的功能在200 000种以上，但是从人类基因组序列能预计到的基因只有37 000个。

蛋白质发生的变化足以影响功能的情况比较少见，这称为**突变**，它可以导致先天遗传缺陷。真正的突变常可帮助人们理解，对应的正常蛋白质在人类代谢中所起的功能作用。这里对先天代谢缺陷的分类先是按正常蛋白质功能发生的部位，是在器官、细胞，还是在细胞内（表37-1）；继而是按影响正常代谢流的异常机制（表37-2）。治疗先天性代谢缺陷的目的是恢复内环境稳定，保持机体的完好性。

明确一个代谢病除了环境因素外还有什么遗传因素，这有一个重要的临床意义，那就是我们可以通过种种策略对这个病加以预测、干预和预防。一般讲，先天代谢缺陷的严重程度决定于基因突变造成的功能损害的程度。因此，一个“有漏洞的”突变可能要到成年才表现出来，而在同一个代谢途径上的一个完全性阻断则在幼儿时便会致命。表37-2中所列的

病理生理机制可以单独或联合起来造成内环境稳态的破坏和病态。临床表现往往是多效性的(pleiotropic),即由一种反应受阻引起脏器水平的多种功能障碍。半乳糖血症(galactosemia)就是一例,它能引起白内障,卵巢衰竭、肝病和中枢神经系统功能失常。影响表型(phenotype)(临床转归)的,也不只是某项遗传阻滞,还有备用代谢通路(alternative metabolic pathway)即**后成现象**(epigenetic phenomena),它能把阻断反应的毒性前体物清除,或为之提供所缺产物。备用通路(另途)也能对转归产生不利影响,涉及的病理生理机制,不同脏器可能也不尽同。半乳糖血症时,由于醛糖还原酶的另途催化作用,产生的半乳糖醇(galactitol)大量聚积在细胞内,终使细胞死于半乳糖醇的渗透效应。半乳糖醇聚积可致白内障,而半乳糖-1-磷酸聚集则可使肝细胞死亡。

许多疾病是由于突变蛋白质影响了转运营养物进出细胞的机制(表37-3)。**家族性葡萄糖-半乳糖吸收不良综合征**就是一例,说明转运蛋白发生缺陷,导致未转运的葡萄糖在肠道中积累达到毒性浓度。患者在进食D-葡萄糖或D-半乳糖时出现顽固性腹泻。取患者家族的空肠活组织在体外检查就得到直接的证据,证明肠道的葡萄糖转运是受遗传控制的。由无症状的一级亲属取得的活组织材料,显示转运功能有部分受损并证实本病系常染色体隐性遗传。这些生理学资料提示,本病是由于一个单基因影响了人类空肠(和近端肾小管)微绒毛的、依赖钠的主动葡萄糖转运机制。对主动葡萄糖转运的表达克隆研究现已证实,存在有依赖能量和依赖钠的葡萄糖转运蛋白基因,已推导出它的氨基酸序列,并查出分别导致家族性葡萄糖-半乳糖吸收不良综合征和肾性糖尿的特异性密码子改变。

现已知有一族主动性和易化性葡萄糖转运蛋白

表 37-1

蛋白质功能分类(按体内部位)

蛋白质的作用如下:
1. 催化细胞膜功能
   a. 底物运输
   b. 细胞通讯(受体)
2. 催化细胞浆、溶酶体、过氧化氢体、线粒体,和细胞核中的主要细胞代谢途径
3. 循环于血液中,提供多种功能(凝血;运输矿物质、类脂质和维生素;免疫;运输氧;调节蛋白酶、激素和黏着蛋白)
4. 维持器官和细胞器的结构(胶原蛋白、弹性蛋白、肌营养不良蛋白、原纤蛋白)

表 37-2

先天代谢缺陷的发病机制

1. 分解代谢受阻时,底物积累达到有毒浓度,如枫糖尿症、葡萄糖-半乳糖吸收不良、半乳糖血症
2. 通过次要的正常途径产生了毒性副产品,如Ⅰ型酪氨酸血症、腺苷脱氨酶缺乏症
3. 缺乏某个合成代谢途径的终端产物,如白化症、乳清酸尿症、策尔韦格综合征
4. 调节失控导致中间产物过度产生,达到毒性水平,如先天性肾上腺增生、间歇性卟啉症、家族性高胆固醇血症

分别由不同器官表达出来,同时还存在大量影响细胞膜转运葡萄糖的先天缺陷。葡萄糖转运蛋白是一族蛋白质,把它们克隆出来并进行分子遗传学分析之后,现已明确了它们的功能(表37-4)。比较来自患肾性糖尿的家族和来自患葡萄糖-半乳糖吸收不良的家族两方面的资料,明白了肾脏和肠上皮中存在不同的依赖钠的主动葡萄糖转运蛋白。SGLT1是肾脏和肠道共有的,但SGLT2却主要在肾脏中发挥作用,它可造成肾性糖尿而不会导致葡萄糖-半乳糖吸收不良(表37-4)。有一个易化性葡萄糖转运蛋白(GLUT4)对胰岛素有响应,它不依赖钠,主要表达于响应胰岛素的组织(脂肪细胞、骨骼肌)中。大部分细胞都表达不止一种葡萄糖转运蛋白。例如空肠上皮细胞就利用SGLT1把腔面的葡萄糖浓集到细胞浆中,然后再通过位于基-侧面的GLUT2将葡萄糖排出。GLUT2也参与调节进入胰脏β-细胞的葡萄糖转运蛋白的数量,这个过程调节受葡萄糖刺激的胰岛素释放。有间接证据表明,GLUT2基因的突变就是参与调节胰岛素分泌的"敏感性基因"。

许多以"激素抗性"为特征的疾病,是由另一族在细胞膜上发挥作用的蛋白质造成的。在20世纪40年代人们报道了**假甲状旁腺功能减退**,这也就导致出现了靶细胞对激素刺激不响应的概念(第260章)。当人们还不知道有甲状旁腺受体、对激素敏感的腺苷酸环化酶以及鸟嘌呤核苷酸结合蛋白的时候,就有人提出过,对甲状旁腺的抗性可能是遗传的。

因跨膜结合和跨膜传递信息过程发生缺陷造成的疾病包括**拉龙侏儒症**,这是因为生长激素受体(*GHR*)缺陷造成的。现已明确是亚洲犹太人的*GHR*基因出现了缺失。其表型特征包括:**均衡性侏儒症**;低血糖;颅面失衡,呈现玩偶面容;秃顶;前额隆起;躯干性肥胖症和皮肤褶皱。在本病,血中生长激素浓度升高,但周围组织的反应性降低,血中的胰岛素样生

表 37-3

细胞膜转运蛋白突变所致疾病

疾病	所在组织	底物	遗传模式	临床表现
B_{12}吸收不良	回肠	维生素 B_{12}	常染色体隐性	幼年
蓝尿布综合征	肠道	色氨酸	常染色体隐性	高钙血症
原发性肉碱缺乏症	肾或肠道	肉碱	常染色体隐性	低血糖
先天性失氯症	肠道	氯	常染色体隐性	腹泻,碱中毒
囊性纤维变性	顶层上皮	氯	常染色体隐性	肺、肠道阻塞
胱氨酸尿症	肾+肠道	胱氨酸+赖氨酸,精氨酸,鸟氨酸	常染色体隐性	肾结石(胱氨酸)
家族性血磷酸盐过少性佝偻病	肾+肠道	磷酸盐	常染色体阳性	佝偻病
叶酸缺乏	淋巴细胞、红细胞	甲基四氢叶酸	常染色体隐性	再生不良性贫血
葡萄糖-半乳糖吸收不良	肠道+肾	葡萄糖,半乳糖	常染色体隐性	顽固腹泻
Hartnup 综合征	肠道+肾	中性氨基酸	常染色体隐性	烟酸缺乏(糙皮病)
遗传性血磷酸盐过少性佝偻病	肾	磷酸盐	常染色体阳性	生长受限,佝偻病,高钙尿症
遗传性肾性低尿酸血症	肾	尿酸	常染色体隐性	泌尿道结石(尿酸)
遗传性球形红细胞症	红细胞	钠	常染色体隐性	溶血性贫血
高氨基二酸尿症(Ⅰ型)	肾	赖氨酸 精氨酸 鸟氨酸	常染色体阳性	? 症状
亚氨基甘氨酸尿症	肾+肠道	甘氨酸 脯氨酸 羟脯氨酸	常染色体隐性	良性 ?
孤立型赖氨酸尿症	肾+肠道	赖氨酸	常染色体隐性	生长受阻,抽搐
赖氨酸不耐受性(Ⅱ型)	肾,成纤维细胞,肝细胞,肠道	赖氨酸	常染色体隐性	生长受限,高氨血症,精神发育迟缓
甲硫氨酸吸收不良(尖顶烘房病)	肠道	甲硫氨酸	常染色体隐性?	精神发育迟缓,白发,成长受阻
肾性糖尿	肾	葡萄糖	常染色体隐性	良性糖尿
肾小管性酸中毒(Ⅰ型)	远端肾小管	H^+分泌,枸橼酸盐,钙	常染色体阳性	低钾血症,生长受限,肾钙质沉着
肾小管性酸中毒(Ⅱ型)	近端肾小管	重碳酸盐	"家族性"	高氯性代谢性酸中毒

长因子-1 的浓度低下。已发现该病呈常染色体隐性遗传模式。下丘脑的垂体营养性蛋白质、生长激素、*GHR* 以及受体后信息转导机制发生突变,都可导致显性或多基因性对称性生长受限。*GHR* 基因位于染色体 5p13-p12,而这个基因的多种不同突变都可导致身材的异常。家族性高胆固醇血症是一种常染色体显性高胆固醇血症的表型表现,患者有早发心脏病,以及细胞膜对低密度脂蛋白(LDL)的结合和摄取都降低。在一般人群中,这个病占了相当一个数目,估计有 1/500。早发成人心脏病之表现为常染色体显性遗传的模式,可由于多种不同的 LDL 受体突变造成。LDL 受体的功能失调造成细胞不能下调内源性胆固醇合成和 LDL 胆固醇在血管腔中的积累。LDL 胆固醇在细胞内和细胞外的积累就导致患者在三四十岁时出现动脉硬化和心脏病(表 37-2)。LDL 胆固醇受体的基因位于染色体 19p13.1-13.2。**矮妖容貌综合征**是一种罕见的疾病,它已成为先天性严重胰岛素抵抗及通过胰岛素受体传导信息能力的丧失的原型疾病。患儿出生体重低,有黑棘皮症,器官囊性变和葡萄糖稳态的丧失。患者的血清胰岛素浓度高于 500 mIU/mL。取患者细胞培养,用^{125}I标记的胰岛素测试呈现特异性的结合障碍,而不同的突变造成多种胰岛素抵抗综合征(矮妖容貌综合征、拉布逊-门登霍尔综合征,和伴黑棘皮病的 A 型糖尿病)。矮妖容貌综合征患者的杂合子双亲,胰岛素结合力部分受损,而葡萄糖耐量曲线呈现 2 型糖尿病表现。胰岛素受体通过磷酸转移把信号转给胰岛素受体信号蛋白-1(IRS-1),引起一系列同化信号。

奥尔布赖特遗传性骨营养不良或称假甲状旁腺功能减退(第 260 章)是一组杂合类突变,累及甲状旁腺素受体和鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G_Sa)基因,它在受体和腺苷酸环化酶之间起连接作用,当受体被甲

表 37-4

人类葡萄糖转运蛋白

	kd（氨基酸数）	mRNA（kb）	染色体位置	表达部位	功能	障碍
GLUT1	55（492）	2.8	1p35→p31.3	血脑屏障，红细胞，成纤维细胞	大部分细胞（包括血脑屏障）的基础葡萄糖转运	抽搐，血糖正常但脑脊液低糖
GLUT2	58（524）	2.8 3.4 5.4	3q26.1→q26.3	肝，肾，小肠，胰腺 β 细胞	低亲和性葡萄糖转运	糖尿病中胰岛素分泌缺陷
GLUT3	54（496）	2.7 4.1	12p13.3	神经元，成纤维细胞，胎盘	基础葡萄糖转运高亲和性	?
GLUT4	55（509）	2.8 3.5	17p13	脂肪，骨骼肌，心脏	胰岛素激发的葡萄糖转运	胰岛素激发的葡萄糖转运发生障碍 ? NIDDM
GLUT5	50（501）	2.0	1p32→p22	小肠	果糖转运	?
GLUT7（大鼠）	52（528）	?	?	肝微粒体	协助葡萄糖从内质网释放出来	1d 型糖原贮积症
浓集性葡萄糖转运蛋白						
SLGT1	75（664）	2.2 2.6 4.8	22q11→qter	小肠，肾（髓质）	小肠吸收，肾脏重吸收，高亲和性（2 钠:1 葡萄糖）	葡萄糖－半乳糖吸收不良
SLGT2	76（672）	2.4 3.0 3.5 4.5	16p11.2	肾（皮质）	低亲和性，高容量（1 钠:1 葡萄糖）	肾性糖尿

NIDDM＝非胰岛素依赖性糖尿病。

状旁腺占据时就刺激环磷酸腺苷的形成。现发现编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白的基因有多种突变。G_Sa 的这个基因位于染色体 20q13，而造成奥尔布赖特遗传性骨营养不良的情况，既有缺失又有错义突变。值得注意的是，这同一基因第 201 位的精氨酸发生体细胞突变时却可使 G_Sa 蛋白永远处于"启动"状态，从而导致另一种疾病，即麦丘恩－奥尔布赖特－斯滕泊格综合征，患者有非骨化骨瘤和性早熟。

影响细胞质内蛋白质的先天缺陷，都属于先天代谢缺陷中的较"传统的"部分（表 37-5）。这些缺陷影响了合成代谢途径或分解代谢途径上的催化功能，通常都是按生化受累类别来分类的。疾病分类有葡萄糖、脂肪酸、氨基酸、嘌呤、有机酸、维生素和药物代谢等。

苯丙氨酸对于生长来讲是个必需氨基酸，它的合成代谢产物包括酪氨酸、甲状腺激素、肾上腺素能神经递质和黑色素。***苯丙酮尿症***（PKU）（第 217 章）是因编码苯丙氨酸羟化酶的基因发生了突变，它是合成酪氨酸的途径中的第一个酶。

一类合成途径的先天缺陷是由于终产物的缺乏（表 37-2，机制 3），***白化病***就是一例。酪氨酸通过细胞质中的酪氨酸酶的作用先变成多巴（3,4－二羟苯丙氨酸），然后再变成多巴胺。多巴胺然后再变成红黄色的色素，真黑素，或变成黑褐色的色素，褐黑素。这些反应就发生在黑色素小体中，黑色素小体是由黑色素细胞产生然后再运送到角质细胞中去的。肤色是遗传的，受几个基因的影响，而且是决定于皮肤里色素的密度，但不受黑色素细胞数目的影响，后者对于一切人类都是个常数。肤色是个多基因性状，但单个基因却可对颜色产生巨大影响，这可见于白化病的表型。在人类，有眼皮肤白化病（OCA），是个常染色体隐性性状，另外还有 X 连锁的眼白化病。检测 OCA 患者的毛球，可分酪氨酸酶阴性或酪氨酸酶阳性。酪氨酸酶阴性者不能形成色素，而酪氨酸酶的基因现已经定位在染色体 11q14 上，并已发现多种突变。一例酪氨酸酶阳性的 OCA，同时在染色体 15q11-13 上有一常染色体阴性基因（P 基因），而 X 连锁眼白化病则由 *OCA*-1 基因突变造成。白化病的表型有极大的变异，由极严重的神经缺陷伴有眼部病变和肉瘤样皮肤癌一直只是个轻微美容问题。

表 37-5

细胞质中酶缺陷所致疾病

障碍	酶缺陷	表型	遗传模式
碳水化合物			
果糖尿	果糖激酶	良性	常染色体隐性
遗传性果糖不耐受性	1-磷酸果糖醛缩酶	肝功能异常,早夭	常染色体隐性
半乳糖血症	1-磷酸半乳糖尿苷转移酶	肝功能异常,白内障,脓毒症,精神发育迟缓,死亡	常染色体隐性
遗传性 1,6-二磷酸果糖酶缺乏	1,6-二磷酸果糖酶	呼吸暂停,酮症酸中毒,乳酸性酸中毒	常染色体隐性
氨基酸			
苯丙酮症	对羟苯丙氨酸羟化酶	精神发育迟缓(致畸性)	常染色体隐性
酪氨酸血症			
Ⅰ型	酪氨酸转氨酶	掌面大泡,角膜损伤	常染色体隐性
Ⅱ型	延胡索酰乙酰乙酸水解酶	琥珀酰丙酮积聚	常染色体隐性
高胱氨酸尿症	胱硫醚 B 合成酶	马凡综合征样体型,动脉血栓形成,晶状体脱位,精神发育迟缓	常染色体隐性
高鸟氨酸血症	鸟氨酸转氨酶	网膜环状萎缩	常染色体隐性
莱施-奈安综合征	次黄嘌呤磷酸核糖转移酶	神经系功能障碍伴自伤倾向	X 连锁

尿素循环的先天缺陷(第 219 章)表现在合成代谢和分解代谢两种途径的结合上,以及催化蛋白质是在线粒体中还是在细胞质中。尿素循环的作用是把蛋白质分解的副产物(氨)转化为尿素,以及合成精氨酸和鸟氨酸。要完成这个合成循环需要 3 个线粒体酶,3 个细胞质酶和 2 个线粒体转运蛋白。已知这些酶的每一种都有先天缺陷的报道。患者都显示,在进食蛋白质或处于分解代谢状态时出现高氨血症。除了鸟氨酸转氨甲酰酶基因是位于 X 染色体的短臂上之外,其余蛋白质都是由常染色体编码的,而其缺陷都表现为常染色体隐性性状。尿素循环的障碍体现了先天代谢缺陷病理生理学中的许多原理。

有一组先天性代谢缺陷是由编码线粒体的核基因发生突变造成的。总起来,他们被视为有机酸代谢障碍(表 37-6)。例如支链 α-酮酸脱氢酶是一个多酶复合物,位于一切组织中线粒体内膜的基质侧。当其中的任一蛋白质受影响时,就会出现一个常染色体隐性疾病,称***枫糖尿症***(第 220 章)。除了由核基因编码的外,还有参与氧化磷酸化的线粒体复合物有 13 个蛋白质是由线粒体 DNA 基因组编码的。只有复合物 II 完全是由核基因组编码的。有多种影响眼、脑和肌肉的疾病都是线粒体 DNA 发生突变所致。这些疾病的遗传方式和由核基因突变造成的不同,它们是通过患病的母亲传给她的所有子代的。男性并不把线粒体突变传给他们的子代,因此乃有***母系遗传***的术语。由于每个细胞约有 10 000 个线粒体基因组,疾病表现上的差异是由突变与正常线粒体基因组之比(异质性)和环境不同造成的。

另一组先天代谢缺陷统称为***溶酶体障碍***(第 222 章),因为受损的蛋白质位于该细胞器内。这些酶中的大部分都参与分解内吞的膜成分,因此当发生障碍时就导致未降解的底物贮积在病变器官的巨噬细胞溶酶体中。

I 细胞病就是一种先天缺陷,是指向溶酶体的蛋白质在翻译后加工过程中发生了错误。搞清了其中的病理生理机制使我们理解了,使溶酶体酶能以停留在溶酶体中的机制。I 细胞病患者遗传的缺陷,是发生在指导这些酶趋向细胞膜上内吞受体和指导它们停留在溶酶体酸性介质中的识别标记物上。病人缺乏一切细胞溶酶体酶。空的溶酶体看去就像***包涵体***(Inclusion body,因此才取名 I 细胞病)。这些错误指向的酶被排出胞外,血浆中含量过多,但细胞中却没有。后发现这些细胞外的酶缺乏甘露糖 6-磷酸残基,这才使我们明白,酶之能以指向溶酶体并得以进入内体,完全是因为蛋白质在翻译后又经过加工在其结构上添加了磷酸化的甘露糖的缘故。但 I 细胞病患者缺乏这个磷酸转移酶的活性。

影响黏多糖和神经节苷脂降解途径上单个酶的先天缺陷,帮助阐明了这些复杂大分子的分解步骤。黏多糖代谢障碍包括赫尔勒综合征;沙伊综合征;亨特综合征;桑菲利波征,A、B、C、D 等型;莫尔奎奥综合征,A 和 B 型;和斯莱综合征。神经节

表 37-6

有机酸血症:线粒体蛋白质造成的代谢紊乱

紊乱	酶缺陷	遗传模式
异戊酸血症	异戊酰辅酶A脱氢酶	常染色体隐性
甲基巴豆酸血症	3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶	
戊烯二酸血症	3-甲基戊烯二酰辅酶A水解酶	
戊二酸血症(Ⅰ型)	3-羟3-甲基戊二酰辅酶A裂解酶	
甲羟戊酸血症	甲羟戊酸激酶	
硫解酶缺乏	2-甲基乙酰乙酰辅酶A硫解酶	
异丁酸血症	3-羟异丁酰辅酶A脱酰基酶	
丙酸血症	丙酰辅酶A羧化酶	常染色体隐性
甲基丙二酸血症	甲基丙二酰辅酶A变位酶	常染色体隐性
乳酸性酸中毒	丙酮酸脱氢酶 丙酮酸脱羧酶	常染色体隐性
乙酰辅酶A脱氢酶缺乏	短、中、长链脂肪酰辅酶A脱氢酶	常染色体隐性
支链α酮酸血症	支链α酮酸脱氢酶	常染色体隐性
Ⅱ型戊二酸血症	电子传递因子(ETF)缺乏	常染色体隐性
莱伯视神经萎缩	线粒体氧化磷酸化复合物	母系
肌阵挛型癫痫和破碎肌纤维	线粒体氧化磷酸化复合物	母系
利氏病	线粒体氧化磷酸化复合物	母系

苷脂代谢障碍包括法布里病、戈谢病、尼曼-皮克病、泰-萨克斯病、Ⅰ细胞病、岩藻糖苷贮积症、甘露糖苷贮积症、唾液酸糖苷贮积症和天冬氨酰葡萄糖胺尿症。

另一组也伴有细胞器功能改变的先天代谢缺陷是**过氧化物酶体病**(表37-7)。过氧化物酶体是一种不透射X线的细胞器,直径约0.5到1纳米,外包一个3片层膜。细胞器里进行着合成和分解代谢。主要途径是合成缩醛磷脂(含有乙烯醚的独特脂肪酸)、胆固醇和胆汁酸。其他生物合成反应还包括来自氨基酸的糖异生作用和在丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶作用下生成草酸的反应(第215章)。分解反应则包括通过过氧化氢酶(传统上同过氧化物酶体联系在一起的酶)对过氧化氢的分解;多胺的氧化;嘌呤的降解;乙醇的氧化;植烷酸的羟化;和六氢吡啶羧酸的分解。过氧化物酶体的一个主要功能就是对极长链脂肪酸即超过24碳的脂肪酸的β氧化作用。

由于发现一些病人在个别生物化学途径上有缺陷或根本没有过氧化物酶体,我们才理解过氧化物酶体中反应的重要性。过氧化物酶体蛋白质的导向信号也许就位于它的羧基端,而丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶的突变使这个酶误指向线粒体,结果导致**家族性高草酸尿症**(第215章)。

有几个先天缺陷是由于在核中参与DNA修复的蛋白质发生异常所致(表37-1,第2类)。呈现这些疾病的患者,有发生癌的高风险。这些先天DNA代谢缺陷中,既有罕见的疾病如着色性干皮病、布卢姆综合征、毛细血管扩张性运动失调、凡科尼贫血,和伴有早期老化的疾病如早老症和维尔纳综合征,又有比较常见的非息肉病性结肠癌。总的说来,这一组病显示出一种特别易于发生因紫外线、X射线、烷基化交联或“正常”变异而造成的DNA损伤,而且一旦发生就难以愈复的情况。

还有大量先天缺陷影响血内循环的蛋白质(表37-1,第3类)。稳定的血内循环蛋白质有多种功能,包括免疫、止血、调节、激素,和在器官之间运输微量金属、脂类及其他营养物质等功能。一些影响循环蛋

表 37-7

过氧化物酶体的先天缺陷

过氧化物酶体生成障碍
- 策尔韦格综合征(脑-肝-肾综合征)
- 新生儿肾上腺-大脑白质营养不良
- 幼儿雷夫叙姆病
- 高六氢吡啶羧酸血症
- 莱伯黑矇
- 肢根型点状软骨发育不良(康拉迪综合征)
- 过氧化物酶体3-氧酰辅酶A硫解酶缺乏
- 过氧化物酶体乙酰辅酶A氧化酶缺乏
- X连锁肾上腺-大脑白质营养不良(二十四酰辅酶A和二十六酰辅酶A连接酶功能障碍)
- 成人雷夫叙姆病(植烷酸α羟化酶缺乏)
- 缺过氧化氢酶血症(H_2O_2氧化还原酶缺乏)

表 37-8

某些血液中蛋白质先天缺陷

功能	蛋白质	表型
运输	血浆铜蓝蛋白	威尔逊病
	白蛋白	无白蛋白血症
	血红蛋白	血红蛋白病
	α-脂蛋白	无α-脂蛋白血症
	β-脂蛋白	无β-脂蛋白血症
	钴胺传递蛋白Ⅱ	巨成红细胞性贫血
激素	生长激素	垂体性侏儒症
凝血	胰岛素	糖尿病(胰岛素依赖性)
	生长素介质	垂体性侏儒症
	因子-Ⅰ~ⅩⅢ	血凝病
	激肽原	激肽原缺乏
	激肽释放酶	激肽释放酶缺乏
免疫系统	补体成分	低补体血症
	免疫球蛋白	低丙种球蛋白血症
抑制剂	α1-抗胰蛋白酶	肺气肿和(或)肝硬变
	G'1 酯酶抑制剂	血管神经性水肿
药物	假胆碱酯酶	接触琥珀胆碱(如氯琥胆碱〈Anectine〉后长期麻痹)

白质的遗传病见表37-8。参与运输氧、止血和免疫的蛋白质,在其他章中有详细介绍,但它们的病理生理机制、遗传学筛查、诊断和预防不良后果等方面,都应在这里作为先天代谢缺陷加以考虑。

异常结构蛋白质也可产生先天缺陷,如马凡综合征(原纤蛋白),成骨不全(Ⅰ型胶原蛋白)、脊椎骨骺发育异常(Ⅱ型胶原蛋白)和萨克综合征(Ⅲ型胶原蛋白)(第276章).这些疾病代表了先天代谢缺陷的第4类(表37-1)。这些蛋白质的翻译后加工过程中涉及的酶,也可能导致这些综合征。例如在第Ⅵ型埃勒斯-当洛综合征中,就是赖氨酰羟化酶的缺陷导致产生过量的羟化不良的胶原。基质蛋白质的先天缺陷的事例如胶原蛋白的代谢紊乱。现知,分散在9个染色体上的20多个不同基因编码了13种不同类型的胶原蛋白。有关障碍将在第215~218章和第283章中详细介绍。

遗传病的治疗

由于本章讨论的代谢病,都是由具有重大影响的基因引起的,并使正常内环境稳定性受到破坏,所以可以对它们的治疗提出一套通用途径,表37-9即其纲要。治疗水平决定于对致病的病理生理机制的了解和现有干预(治疗)措施所能到达的水平。遗传咨询可用于一切遗传病,包括那些发生机制尚未明了和尚无其他疗法可用的遗传病。

遗传咨询是遗传性代谢病中非常基础也是非常独特的内容。病人、父母及其亲属常会提出这样的问题:何以会发生此病?它是偶然发生在我或我的子女身上吗?能不能对它根治或预防?遗传咨询就是要试图回答这些问题,所需过程涉及几种因素。首先,准确的临床诊断和预后的重要性,是怎么强调也不算过分的。在进入正式的遗传咨询前,要对家族其他成员作出遗传判别(genetic discriminant)。它可以是临床,也可以是组织学、生化或分子水平的,但必须确定某一家族成员是否遗传到该突变体等位基因。

*手术干预*可能成为治疗遗传病的一项适用辅助措施。稳定发育不良的颈椎,可以防止各种软骨发育不良和黏多糖病合并齿状突发育不良或寰枢失稳所

表 37-9

先天性代谢缺陷的治疗途径

遗传咨询:前瞻疗法
诊断,风险评估,信息转移,资源配置的支持

生育选择:避孕,禁育,人工授精,体外受精,承受风险必要时产前监护

环境工程
回避致病物
补充性物理、语言、职业疗法
营养处理
- 促进合成代谢
- 限制毒性前体
- 通过备用代谢途径解毒
- 提供反馈性抑制剂
- 提供超生理量的维生素前体
- 诱导蛋白(酶)生成
- 化学预防

蛋白和酶补偿
灌注工程酶
提供凝血因子和肽激素
移植
- 器官移植
- 骨髓移植

遗传工程
体细胞基因疗法
- 随机插入
- 同源重组(位点特异性)

种系疗法

致四肢麻痹及死亡。Marfan 综合征时,注意监测主动脉根直径,手术切除主动脉根并予修复,可以防止致命性主动脉夹层形成。常染色体显性遗传的**家族性结肠息肉病**(familial polyposis coli)时,注意检查息肉及早实施结肠切除术,即可防止播散性腺癌的发生。*APC* 基因突变的分子诊断,有助于涉危家族成员的确定,未遗传到该突变基因的家族成员也能由此得到宽慰。严密监测和早期手术切除,防止遗传癌的发生,也是对甲状腺髓样癌、Wilms 瘤和作为 von Recklinghausen 病的神经纤维瘤的治疗对策。其他可由预防性手术受惠的先天性代谢缺陷的例证如脾切除术治疗伴有球形红细胞症的溶血性贫血,幽门成形术治疗幽门狭窄,以及 *BRCA*-1 和 *BRCA*-2 突变者的乳房切除术和卵巢切除术等。

环境工程(environmental engineering)是为遗传性代谢病患者预防疾病的最常用方法。环境因素(营养摄入、毒素接触、阳光、应激、气候改变、药物治疗等)可使遗传到对特定环境应激具有单或多基因易感性的个体陷于某一疾病状态。新生儿筛查半乳糖-1-P-尿苷酸转移酶缺乏,可以发现对人乳及牛乳易感、因而发生半乳糖-1-磷酸聚积的婴儿。限制乳糖,代之以蔗糖,即可使半乳糖血症患儿安度余生。药物遗传障碍则说明发现这种遗传易感性时,单由**回避疗法**即可从中受益。健康可以看作是个体和环境间的连续适应过程。环境工程也是遗传疗法的一种,即确定个体的遗传易感性,根据个人独特的遗传素质,改造环境,以达到最佳健康状态。由于环境的遗传易感性所致发病频率不一,可从罕见到100%。所有人类都会发生坏血病,除非膳食中含有抗坏血酸,因为我们都不能把葡糖醛酸(glucuronic acid)转化为葡糖醛酸内酯(glucuronolactone)和抗坏血酸(ascorbate)。人类和灵长类动物在进化中失去了这条合成途径。但是人类通常都能合成四氢生物嘌呤(tetrahydrobiopterin),它是很多羟化酶(包括苯丙氨酸羟化酶)反应的辅因子。在一些像血中苯丙氨酸增高和严重神经变性之类罕见病变(约50万人中1例)时,无生物嘌呤合成。

营养处理和化学预防是通过膳食处置和药物治疗,矫治代谢失衡,使病人内环境恢复稳定。本章讨论的很多病变,都可通过表37-9所载疗法,精选数种,同时调治。如尿素循环障碍时,限制蛋白摄入,促进合成代谢,以减少由于蛋白质摄入及去脂体重分解所致氨的聚集。补充精氨酸(arginine),以偿反应阻断产物生成不足,诱导备用途径,以利氮的排出。后面这条疗法,可以通过一种广泛存在的酶:*N*-甘氨酸酰基转移酶(*N*-glycine-acylase)来进行,它使苯甲酸和甘氨酸生成加合物马尿酸(hippuric acid),排出时即可清理1个氮分子。还可以苯乙酰谷氨酰胺转移酶(phenylacetylglutamine transferase)提供苯乙酸,生成苯乙酰谷氨酰胺,即可排出2个氮。乳清酸尿症(orotic aciduria)是双功能酶:乳清酸磷酸核糖基转移酶-乳清酸核苷-5'-磷酸脱羧酶(orotate phosphoribosyl transferase-orotidine-5'-monophosphate decarboxylase)突变引起的。临床表现如严重贫血和免疫缺陷,是由于终末产物尿苷(uridine)缺乏所致,每日口服尿苷(100~200)mg/kg 即可矫治。反馈性抑制垂体产生促皮质素(ACTH),是矫治先天性肾上腺肥大的重要环节,即投予补偿量氢化可的松(hydrocortisone)以防止睾酮生成过多所致男性化(virilization)。维生素依赖性病变须对特定维生素补充超生理量,作为活性辅因子前体,以健全全酶(holoenzyme)功能。现已查明很多维生素依赖性代谢障碍,如吡哆醇(维生素 B_6)依赖性高胱氨酸尿症(homocystinuria)和维生素 C 依赖性 Ehlers-Danlos 综合征Ⅵ型。维生素 B_6 依赖性高胱氨酸尿症时,突变型胱硫醚合酶被吡哆醛饱和,即稳定为生物降解。其他如维生素 B_{12} 依赖性甲基丙二酸尿症、硫胺依赖性枫糖尿症,生物素依赖性多种羟化酶缺乏,生物嘌呤依赖性高苯丙氨酸血症等。有些被阻断的代谢反应,可以通过对其基因转录的诱导而增强。苯巴比妥和其他几种药物即能诱导肝尿苷二磷酸葡糖醛酸基转移酶基因表达,而使 Gilbert 综合征时的非结合性胆红素的聚积减少。1型酪氨酸血症时,有一种药物即 NTBC,能阻断酪氨酸产生毒素琥酰丙酮的分解通路,从而有效防止肝中毒的发生。

如特异性蛋白即酶已被提纯投产,在特定脏器或亚细胞器中发挥功能,即可用于遗传性代谢病的治疗。在 Gaucher 病中发生障碍的葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase),就是一个很好的例证。此酶已从胎盘和重组哺乳动物细胞中大量提纯。分泌的酶经生化工程处理含有甘露糖识别位点,以利细胞摄取,进入溶酶体部。现已成功用于脾功能亢进、全血细胞减少和Ⅰ型 Gaucher 病骨病的预防和矫治(第222章)。现在已通过重组技术生产很多蛋白,治疗代谢病,减少病毒性疾病时因应用人类生物制品而面对的风险。这些酶现已包括葡萄糖脑苷脂酶,用于血友病 A 的Ⅷ因子,用于生长激素缺乏的生长激素,用于 Fabry 病的α-半乳糖苷酶,用于 Hurler-Scheie 综合

征的艾杜糖苷酸酶(iduronidase),用于Pompe病的麦芽糖酶等。还有几种由生物工程制备的蛋白,用于遗传性代谢病的治疗,如用于X连锁隐性尿崩症的1-脱氨-8-D-精氨酸加压素,用于α_1-抗胰蛋白酶缺乏的重组α_1-抗胰蛋白酶(由灭活甲硫氨酸385取得稳定)。有些酶如腺苷脱氨酶经聚乙二醇修饰,致免疫性减低,血中半衰期延长,可用于重度联合性免疫缺陷的治疗。现正为遗传性癌症开发化学预防。环氧合酶Ⅱ抑制剂可以防止结肠息肉发展为腺癌,雌激素受体抑制剂则可防止某些类型乳腺癌的发生。

对那些尚无其他疗法可用的致命性代谢障碍,器官移植可能起到救生作用。免疫学的进步,不但能更好地进行组织分型,还能利用环孢菌素、硫唑嘌呤、强的松等药物取得长期免疫抑制,防止排异反应的发生,使得组织配型合适的脏器移植能在临床成功实施。对成人抗原仍处于原初状态的克隆化胚细胞即干细胞,用于这类疾病的治疗,前景可嘉。

通过器官移植成功治疗遗传性代谢病,必须注意几条原则:(1)移植器官要能提供正常酶、蛋白或功能;(2)受累脏器一般皆须切除;(3)宿主除对植入脏器本身外,对引入的基因产物也须具有免疫耐受性。这些原则在置换性骨髓移植时特别重要。此时是由供体的正常干细胞分化并为受体网状内皮系统提供所需的酶。与中枢神经系统中产物堆积相关的病变,虽尚未能由骨髓移植取得缓解,但骨、肝和脾中的聚集则是能被减轻的。有一些代谢病是以干细胞骨髓移植来防止与DNA修复缺陷有关的遗传综合征所致白血病,这些遗传病如Fanconi贫血,Bloom综合征,共济失调－毛细血管扩张症等。肝或肾移植可使Ⅰ型糖原病、胱氨酸病、急性间歇性卟啉症Ⅰ型酪氨酸血症、Fabry病、草酸病和非亲神经元性溶酶体贮存病时的生长与发育迟缓得到矫治。肺移植已成功用于囊状纤维变性和α_1-抗胰蛋白酶缺乏,预防性主动脉移植则能防止Marfan综合征时的主动脉夹层形成。

体细胞基因疗法治疗遗传病,亦已进入临床研究领域。世界各地无数研究所都在积极投入以外源性DNA掺入到特定脏器基因组DNA中,以提供所失基因功能的治疗设计。**体细胞基因疗法**仍然是很多遗传性代谢病的今后追求目标,希望能得到一种无毒性的稳定载体,转移正常转录基因。

推荐阅读

Elsas LJ, Acosta P. Nutritional support of inherited metabolic disease. In Shils M, Olson J, Shike M, Ross C (eds). Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.

《现代营养与健康及疾病》第9版中有关遗传性代谢病营养支持的论述。讨论代谢通路和病理生理机制,强调如何通过营养疗法,恢复内环境稳定。是一部很实用的治疗参考书。

Gene Tests and GeneClinics.

有关基因测试和临床的在线资料,http://www.genetests.org/cgi-bin.这个新开通网站为临床医师和科研人员提供很多遗传性代谢障碍的诊断试验和治疗等资料。

National Center for Biotechnology.

国家生物技术中心网址:http://www3.ncbi.nlm.nig.gov/Omin.可由病名检索到历史、生化和分子生物学等最新资料。

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

《遗传病的代谢和分子基础》,第8版,本领域的名著。

Society for Inherited Metabolic Disorders.

遗传性代谢病学会网址:http://www.simd.org.与国际有关遗传性代谢病诊断与治疗的网站都有广泛链接,病人支持社团亦能由此检索。

(王贤才,全如瑊 译;曾汉英,陆 珉 校)

第38章
单基因和染色体病

Judith Hall

单基因病(single gene disorders)是以单个突变基因遗传的疾病。基因是“遗传单位”(units of heredity),现知是以DNA为基础的。遗传单位的概念,是1865年孟德尔提出的。以后把这种类型的遗传称为**孟德尔遗传**(mendelian inheritance)。这些不可见因素世代相传,决定不同的性状(traits)即特征(characteristics),但是当年孟德尔有关这方面的论著,在Bateson翻译并于上世纪初再次介绍这个概念前,几乎是默默无闻的。

孟德尔著作是根据他对修道院园中豌豆特征的观察写成的,得出以下4点重要结论:

1. 基因成对,分别来自父母。
2. 单个基因有不同形式(等位基因),可以相互影响,并有显性(dominant)和隐性(recessive)的不同。这些不同形式的基因完全不变地世代相传。
3. 生殖细胞(germ cell)生成时,两个基因彼此分离,因此产生的配子(gamete)只接受亲代两个等位基因中的一个。
4. 特定基因(及其产生的性状)的分离与其他性状无关。

孟德尔的突出贡献是:他能通过对特征传递的观察,推导出有关这些特征的遗传单位也就是现在我们理解的DNA物理特性的基础。虽然孟德尔规律的每条现在都已有例外发现,但是基因概念已具有极为重要的实用意义。有关这些遗传单位在染色体上排列为线性序列的看法,早在DNA被确定为遗传基础以前很久就已提出了。

染色体是细胞核结构,可在细胞分裂时见到。它们是细胞核DNA与组蛋白及蛋白质的缩合产物。通过特殊制备和染色技术,即能清晰看到。临床能发现单基因病,是因为正常情况下该基因影响的蛋白质或蛋白质通路改变,会使表型发生相应改变。现在已有可能阐明引起表型改变的DNA(基因型)中确切改变。但因这些改变太小,不是显微镜所能窥悉的,须以特殊分子技术才能阐明。与此相反,染色体病几乎都涉及多个基因,是染色体物质数量或位置改变造成的缺失或过多引起的。

分子技术使得人们对基因和染色体作用的认识有了飞跃进步。分子技术使得遗传物质中极小改变都可进行扩增、测序甚至看到。人类遗传大多都发生在46条染色体,但是线粒体(只由母方遗传)也有DNA。最初由卵转移、来自母亲的其他细胞结构如细胞壁和各种细胞器,成为未来细胞的模板。

人类基因组计划(Human Genome Project)意在阐明所有人类基因的序列、正常位置和变异。而要阐释这些变异和特殊区域,还有大量工作要做。令人最感惊异的是:看来基因数量只有3万左右,由于人体蛋白在10万种以上,而人们曾经认为一个基因、一种蛋白,现在则认为一个基因可以生产不止一种蛋白,而是利用基因序列中的不同部分产生蛋白,即所谓**可变剪接**(alternative splicing)。由于基因只有3万略多一点,因此可以想到基因及其产物可以归纳到约1000种通路中,这些通路将以不同方式相互作用。还可以想到,基因表达是以时间特异性(time-specific)和组织特异性(tissue-specific)方式发生的,但是这支“乐队”的调控机制仍未明了。基因表达显然还要受到环境因素的影响。

单基因病

单基因病是因患者的表型改变而被发现的。如为成年时期疾病,表型可能要到青春期后很久才会明显,虽然异常基因从妊娠以来就已存在。遗传病一般是以躯体或功能异常(表型)记载的。DNA不同于“正常”(基因型)和分子改变则是以后才被认识的。

表 38-1

单基因遗传特征

	常染色体显性	常染色体隐性	X 连锁显性	X 连锁隐性
传递	垂直 连续世代	常为水平性 多子女受累 通常只限一代	患男之女常遗传该症 患男之子绝无此症 患女可将该病传给男女后代 谱系中有女患者过多情形	女性携带者主要遗传男性
近亲关系	不增多	父母常为近亲	不增多	患男有可能通过女儿的专性携带者下传
后代受累风险	50%(不分性别)	25%受累 50%受累	50%受累	几乎只累及男子 女子受累只见于父亲受累而母为携带者(50%概率受累)或 X 偏斜灭活
女性受累	50%	受累者约半数预期为女	50%女儿,但家族中女性受累可为男性 2 倍	女性很少受累,但可为受累男子的专性携带者
男性受累	50%(预期男-男下传)	受累者半数预期为男	50%(无男-男下传)	女性携带者的 50% 儿子 未发现男-男下传

因此最初对单基因病的记载是一组症状或体征,以可识别的遗传方式(即常染色体或性连锁性,显性或隐性),在一个家族内一起遗传下来。

近年来对临床医生最实用的基因和遗传病资料,是 McKusick 倡导的"在线人类孟德尔遗传"(Online Mendelian Inheritance in Man)即 OMIM(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/)。对导致该病表型的突变和 DNA 改变类型的分析,已使以下 3 方面的认识大为提高:(1)发病机制;(2)致病基因发生改变的部分;(3)引起疾病的复杂生化通路。

单基因病可分为常染色体和 X 连锁性两类。这是根据发病基因是在某一常染色体(男女皆为同源染色体)还是在 X 染色体(女子有两个 X 染色体,男子有一个 X 和一个 Y 染色体)而区分的。

遗传模式

常染色体上携带的基因在谱系或家族史上表现的遗传模式(表 38-1),不同于 X 染色体上的基因。**显性**和**隐性**是指突变体等位基因所致疾病表型,只需异常等位基因的单拷贝即可出现(显性),还是须在无正常等位基因存在时才会表达(如隐性遗传性状时)。

显性和**隐性**的术语,是指表型表达而言。现在由于大多数基因的分子基础都已洞悉,至少是比过去认识更为清晰,因此知道表型表达与很多机制有关。一个突变体等位基因可以通过很多分子途径来发挥作用,如阻断某一通路,或使产物生成不足或过多。**共显性**(codominant)是指两个等位基因的产物都能产生可见效应(如同时可见到血红蛋白 S 和血红蛋白 C)。传统观念的隐性遗传是指必须两个等位基因都已突变,才能影响到表型,现在运用分子技术,大多数携带者都能检出,并常带有隐匿或迟发性表型特征。

单基因病大多罕见。如果常见,就反映:(1)进化中的选择作用(对生存有利);(2)该群体来自数量有限的始祖,其中一人带有突变;(3)该基因的突变率高。

由于单基因病是以表型为基础记录的,我们把这些异常表现称之为**性状**或**特征**(traits)。如果引起某一性状的基因是在某一常染色体上,就称为**常染色体遗传性状**。正常情况下每对常染色体一个来自父亲,一个来自母亲。性状即体现基因表达,两条不同染色体上的两个不同基因(等位基因)可以这种方式来表达:一个基因产生显性性状,即可从表型观察到。有时该性状就称为**显性遗传**。如果异常基因只有在双倍剂量即纯合子状态时才能在表型上表达出来,则该性状称为**隐性遗传**。由于多年来都是以表型来阐述疾病,而不是在基因水平按照实际了解的情况来描述,因此所用术语实际是对表型特征而不是对基因的描述。

常染色体遗传模式

所谓**常染色体显性遗传**(autosomal dominant inheritance)是指由于性状被表达而能见到,每个患者一般都有一受累父或母,由此继承到致病基因(表 38-1)。有时是在生成患者的生殖细胞上发生的突

变。这样父母皆无此症表现,故称新"突变"。

常染色体显性遗传病男女受累人数相同。预计每个受累者的子女受累和未受累数也是相同的。但受累者的正常子女,只会生育正常后裔。如果该性状不影响生育和生存,就将在连续世代中垂直下传。

很多众所周知的常染色体显性性状累及几个脏器系统,称为**多效作用**(pleiotropic effect)。即使在同一家族中,在起病年龄和受累程度等诸多方面,也可有很大个体差异,称为**可变表达度**(variable expressivity)。也就是说,有异常基因存在,但表达方式可变。**外显率**(penetrance)指该基因是否有所表达。有些人虽带有异常(一般是显性)基因,但并无表型特征,即**无外显度**(nonpenetrance)。

常染色体显性遗传性状时,子女遗传到该性状的概率是50%(2:1),子女性别与此无关。这些家族中的正常成员不致有子女受累,除非该性状是未外显的。

典型常染色体显性遗传时,有两个异常基因的纯合子状态(homozygous state)的表型据说并不比只有一个异常基因的杂合子状态(heterozygous state)时更重。但也有少数例外,因为几乎所有情况时"双重"显性(纯合子突变)的表型都是加重的。有很多基因**受性别影响**即**限性**(sex-limited)的,但以常染色体性状遗传。秃发(一般只累及男子)和月经不调(只见于女性)就是两种这样的性状。

重要的是要注意区分基因型(genotype)和表型(phenotype),因为前者是指实际的基因,而后者则指该基因临床表达的功能或结构性状。通常对基因型的描述是**纯合子**或**杂合子**,如果有两个基因而且是相同的基因,即为纯合子个体,如果是两个不同的基因(如果一个是正常的),则为杂合子。多数情况下每个家族的基因突变都是独特的,除非父母有相关性,实际突变并不尽同。但如患者有两个异常基因,一般仍称为纯合子突变。

常染色体隐性遗传模式

常染色体隐性遗传病时,如果致病基因为纯合子状态(两个基因都是突变型),临床表现即甚明显。往往由于只是对该突变基因的携带状态而使表型看似正常,但是随着对基因功能认识的提高,携带者也常能由生化或分子改变而被检出。

常染色体隐性遗传性状有一特征,即患者父母的表型为正常。男女受累概率相同,可累及多个子女。每个子女的受累风险是25%。受累者(纯合子突变型基因型)如与正常(纯合子性正常个体)结婚,所生子女都不会受累,但都会成为突变型基因的杂合子携带者。两个纯合子突变型个体结婚,所有子女都是纯合子而被累及。纯合子隐性性状更多见于近亲婚配时,因为他们更易带有同一突变型基因。由于突变型基因的突变常稍有不同,因此这样的常染色体隐性遗传可视为异等位基因性(heteroallelic),即有两个不同的等位基因,二者都不正常。

X连锁遗传

X连锁遗传(X-linked inheritance)指X染色体上的基因,女子有两个X染色体,因此对突变型基因可能是杂合子,也可能是纯合子。男子只有一个X染色体,即一套X连锁基因(为**半合子性**〈hemizygous〉),因此只要该等位基因不正常,即可受累。X连锁显性遗传病时,女性只以单一拷贝的异常基因而受累。男子只有一条X染色体,因此可以想到X连锁性状无论显性、隐性,都会表达。X连锁性状和疾病大多都是隐性的,因此女子一般不会出现这些性状和疾病。但如女子之父有病而母为携带者,则她受累的概率是50%。

女子有两条X染色体,发育早期二者都有活性,但随着组织分化的发生,有一条X染色体即被灭活。这个X染色体灭活过程考虑是随机性的,即父本和母本X染色体灭活的概率是相等的。当一条X染色体被灭活后,在以后的所有细胞分裂中都将保持灭活。胎盘细胞常使父本X染色体灭活,而保留母本X染色体活性。还有X染色体偏斜灭活(skewed X inactivation)的情况,即有一条父本X染色体不成比例地被灭活。此举使女子偶尔也会出现X连锁隐性遗传病如血友病、色盲等。

X连锁显性性状是X染色体上的基因在男子和女子都能表达的性状。通常它们对女子都是显性而对男子则是致死性。X连锁隐性性状是在半合子受累男子充分表达的性状。杂合子女性虽有X连锁隐性性状,一般还是表现正常的,不过由于有时X灭活是偏斜的,因此女子偶亦轻度受累,但是像男子一样受累的情况是很少的。

基因功能

由于历来是以表型来描述疾病的,但在致病基因

内的突变被揭示后,人们发现某一特定基因可能引起不止一种疾病。有时这些疾病是一类病变的一部分,如软骨发育不良(achondroplasia)和致死性发育不良(thanatophoric dysplasia),二者都有成纤维细胞生长因子受体3(*FGFR*-3)基因突变。有时发生的显然是很不相同的病变,如 Greig 头多指(趾)畸形(cephalopolysyndactyly)和只有多指(趾)畸形,都是 *GLI*3 基因突变引起的。特定基因何以会有不同表达,此中原委仍未尽悉,但似与这一情况有关,即由于基因结构是复合的,不同区域分管不同功能。一个区域的突变可能累及一种生化通路,而一另区域的突变则可能是累及不同过程。

基因组构

随着对基因结构认识的提高,现知基因还有不编码的部分也是很重要的(即把序列转录入 RNA 的外显子以外的部分)。包括远离基因的 DNA 序列,能提高表达度,决定该基因是否被转录。还有贴近该基因的启动子元件(promoter elements)作为基因的一部分,有一起始序列和一个清晰的终止序列,表明转录应从该点起止。还有称为**内含子**(introns)的间插序列(intervening sequences),转录为 RNA,以后必须切除。切除(剪接)点都是关键点。现已查明大基因可能有几个不同的外显子组合(表达序列)被转录,称为**可变剪接**(旁路剪接)(alternative splicing),故同一基因可以产生不同的蛋白。DNA 复制为 RNA,再依遗传密码转录为蛋白。

表达一种蛋白时,还要做一些修饰,使之正确折叠,发挥功能。转录过程是如何调控的,多数基因仍未获悉。很多转录因子基因似乎是启动其他基因的。它们在分化、器官形成和组织特异性过程等一系列链锁过程中似都是必不可少的。这样的基因应在很多不同通路中起到重大作用。基因产物要起作用,不但要产生该蛋白,并经适当处理,还须以组织特异性和时间特异性方式,为该蛋白产生其他蛋白受体。此外,该蛋白还要在细胞膜、胞质或细胞器“找到”它的正确位置。要了解所有这些过程和怎样控制它们及时、有序地发生,还有很多工作要做。

鉴定基因异常的分子技术另在他处讨论,但是分离 DNA 再通过扩增使之具有足够数量以供检测,从而发现序列中的改变和缺失,确定特定基因的实际异常,这是现在确定单基因病的基础。更新的技术是检测蛋白分子的缩短(截短,truncation),反映基因结构中三联或其他改变,这对引起疾病的遗传信息特定改变的测定能力又是一次提高。最近开发的分子“碎片”(molecular “chips”)技术,可以同时进行成千上万次试验,将使单基因病的诊断技术取得另一次飞跃。

突变

直到不久以前,引起基因改变出现疾病表型的突变(mutation),都被认为是核苷酸(nucleotide)的改变或缺失。但是有几种新类别的突变,包括基因通过三联重复的扩增和既能破坏序列也能被取除的转座因子(transposable elements)的存在,因此考虑须对能引起疾病表型的突变类型提出新的分类。

不同基因的突变率也极不同。直到不久以前,仍认为新突变的发生大约在每 30 000 ~ 50 000 个体中 1 次的范围。每次细胞分裂时,细胞 DNA 复制,估计在细胞整个 DNA 复制过程中,会有一两次失误。这些失误大多发生在非密码区,因此可以认为是无害的,但却是体细胞嵌合(somatic mosaicism)的由来。使得这个人有些细胞是正常的,有些细胞则不正常。体细胞嵌合可见于斑片或条纹性色素沉着及非对称性异常表型(如区段性神经纤维瘤)时。表达的临床症候可很轻微,以致看上去像是另一病变(如父或母为关节炎,而子或女为严重脊椎骨骺结构不良〈spondyloepiphyseal dysplasia〉)。

看来突变率的变异范围的确很大。有些基因像神经纤维瘤病基因,突变率似为每 6000 人中即有 1 次,而有些基因的新突变率可能是 50 000 人中 1 次。现在还不清楚何以有此差异。有些差异可能与基因的大小有关(大基因更易发生突变)。有些可能与突变类型有关(缺失似为基因内有重复区段,即由重复序列的某一区段滑向另一区段而酿成的)。基因内单核苷酸突变,似发生在父本 DNA 甲基化时的减数分裂期间,与 CpG 岛特别有关。突变过程对特定疾病来说似亦为特异性的,因此假软骨发育不全(pseudoachondroplasia)的体细胞突变相对常见,而软骨发育不全(achondroplasia)的突变则甚罕见。软骨发育不全时父本种系基因突变极为常见(约为其他基因突变率的 1000 倍)。现在还不清楚这些突变率改变的发生原因。

基因表达是以时间特异性、组织特异性方式发生的。有些基因在发育的不同时期和正常生理过程中被不同组织中运用和再运用。如果有一次表达失误,

就会产生有害效应,而在另一时间或组织中则无不良效应。同一基因产物可能吸引其他细胞,而在发育过程中稍后一天,又变为对细胞的排斥,如神经系统发育时。

嵌合

嵌合(镶嵌)(mosaicism)在任何多细胞生物中都是常见的(单基因突变和染色体异常)。问题是它所发生的组织,是否会因表型改变而发生疾病。干细胞突变可使很多细胞也发生同样改变。也许最重要的是要注意突变是否发生在种系(germline)。这样将使亲本种系不止一个生殖细胞带有该突变,表型正常的父或母可能不止一个女子受累。这种情况已在成骨不全(osteogenesis imperfecta)病例中得到充分证实。有时亲代有某种轻微症候,提示他(她)有些体细胞受累,而带有该突变的生殖细胞所生子女则是完全受累的。假软骨发育不全时就有此情形,父或母表达轻微(如只是表现为伸肘受限),子或女则为典型病变。

除了在胚胎和胎儿发育期间发生的突变嵌合外,现在还已发现微嵌(microchimerism)现象,即妊娠期间由母亲或异卵双生得到一些细胞(包括干细胞)。妇女也能从子女得到细胞,它们在宿主体内找到适合小环境(niche),永久定居下来,产生自己的子细胞,而使该个体出现嵌合现象。

很多突变使蛋白质失去功能。突变引起功能失常的途径很多,如基因表达增加,产物增多,致使通路被"封堵"。常染色体三体性(autosomal trisomies)和染色体重复时也有这种情形发生。正常表达的基因产物,产生的时间或地点失误,也会引起异常改变。这些功能失常很多都与基因的启动子(控制区)(而不是基因产物序列)有关。蛋白活力增加或减低,也可能是由于蛋白不能被分解或清除太快,或为蛋白不能以通常方式被抑制而使其作用不能恢复。**显性负突变**是指干扰正常野型等位基因作用的突变。这种情形在多聚蛋白(multimeric proteins)中特别常见,亚单位之一发生突变,通过相互作用,与该蛋白其余部分结合,改变其催化活力,而使整个多聚体受到影响。在这些情况下产生的蛋白,大多或全部都是异常的。中毒性蛋白改变包括对蛋白功能的破坏或产生新功能而形成全新通路。有些突变应考虑为隐性,如成视网膜细胞瘤(retinoblastoma)基因突变,因为必须两个等位基因都异常时才会发生成视网膜细胞瘤。但因在发育过程中第二等位基因的突变率高,因此纯合子性异常(包括正常等位基因缺失或丧失)也是常见的。

非传统性后成和"原始亲代"效应

后成(epigenetic)是指对遗传的影响,不是作为基因本身影响的一部分,而是反映其他机制对分化的影响,如由亲代性别遗传的东西。有一个主要与发育、生长和行为有关的新的基因类别,虽然也有两个等位基因存在,但只有来自亲代一方的等位基因能被表达。这就是**基因组印记**(genomic imprinting)。它在谱系中形成一个非同寻常的遗传模式,特点是只有当基因来自某一性别的亲代时,异常表型才能被表达。

发育期间的表达或接触,可能发生久远的效应。对发育遗传学认识的提高,发现发育是一个等级分明的有序过程,包括图形信息、组织分化、器官发育、互相依存的组织功能等。形成过程中如有异常,即为**畸形**(malformations)。如果结构已形成,但因一些机械作用或血管供应丧失而缺失,就称作破裂(disruption)如果一个器官或组织已成型但组织因压迫而变形则称作变形(deformation)。**发育不良**(dysplasia)是与特定组织型有关的生长异常。检查先天性异常时,要注意结构异常是由哪种过程造成的。不同过程是由不同机制导致的,反映遗传对环境影响、复发风险、预防对策和治疗效验。

染色体病

基因的DNA包装在染色体里,人类有44个非性常染色体,组成22对。正常情况下,每对染色体中,一个来自父亲,另一来自母亲。正常有两个性染色体。女性除22对常染色体外,还有两个X染色体,男子是一条X染色体和一条Y染色体。因此正常情况下人类每个细胞核中都有46个染色体,从现实角度来说,个体的遗传信息(DNA)是相同的(99.9%)。男子的Y染色体所带遗传信息很少,但在确定性表型上有着重要作用。染色体多出、遗失或部分遗失、重复、重排等,都能发生问题。自发性流产和死产中,发生染色体异常的情况增多。染色体异常又是造成不育的主要原因。多数癌症都有染色体重排。分娩

的活婴中，约0.5%有染色体反常，至少半数染色体反常有可临床识别的综合征存在。必须注意造成染色体异常的内在机制的有关问题，因为它们可能对成年健康产生长期影响。

正常情况下，只有在细胞分裂过程中处于浓缩状态的染色体，才能在显微镜下看到，但是现在已有各种新的方法，在其他时期也能看到染色体和染色体物质。分子技术的进步，甚至在分裂间期（interphase）也能看到染色体的亚微缺失。很多较常见综合征时常能看到微缺失。由于丧失的不止一个基因，使得患者常有多系统受累。

有关术语

核型（染色体组型）（karyotype）指染色体的光学显示（visual display）（图 38-1）。它是从增长中细胞得到的，一般是成纤维细胞或淋巴细胞，在细胞分裂的特定细胞周期（中期）使之停顿下来。细胞被拍摄，染色体则按其大小排列。这种类型的光学显示，也可由计算机完成。

描述一种核型，要阐明以下3点：

1. 染色体数；
2. 性染色体组成；
3. 有无异常发现。

女子正常核型是46，XX；男子是46，XY。发现任何异常都记录在性染色体组成之后，如 Wolf-Hirschhorn 综合征的男性患者，4 号染色体短臂有一片缺失，核型即记录为46，XY，4p－。

Down 综合征的女性患者，因有一额外染色体

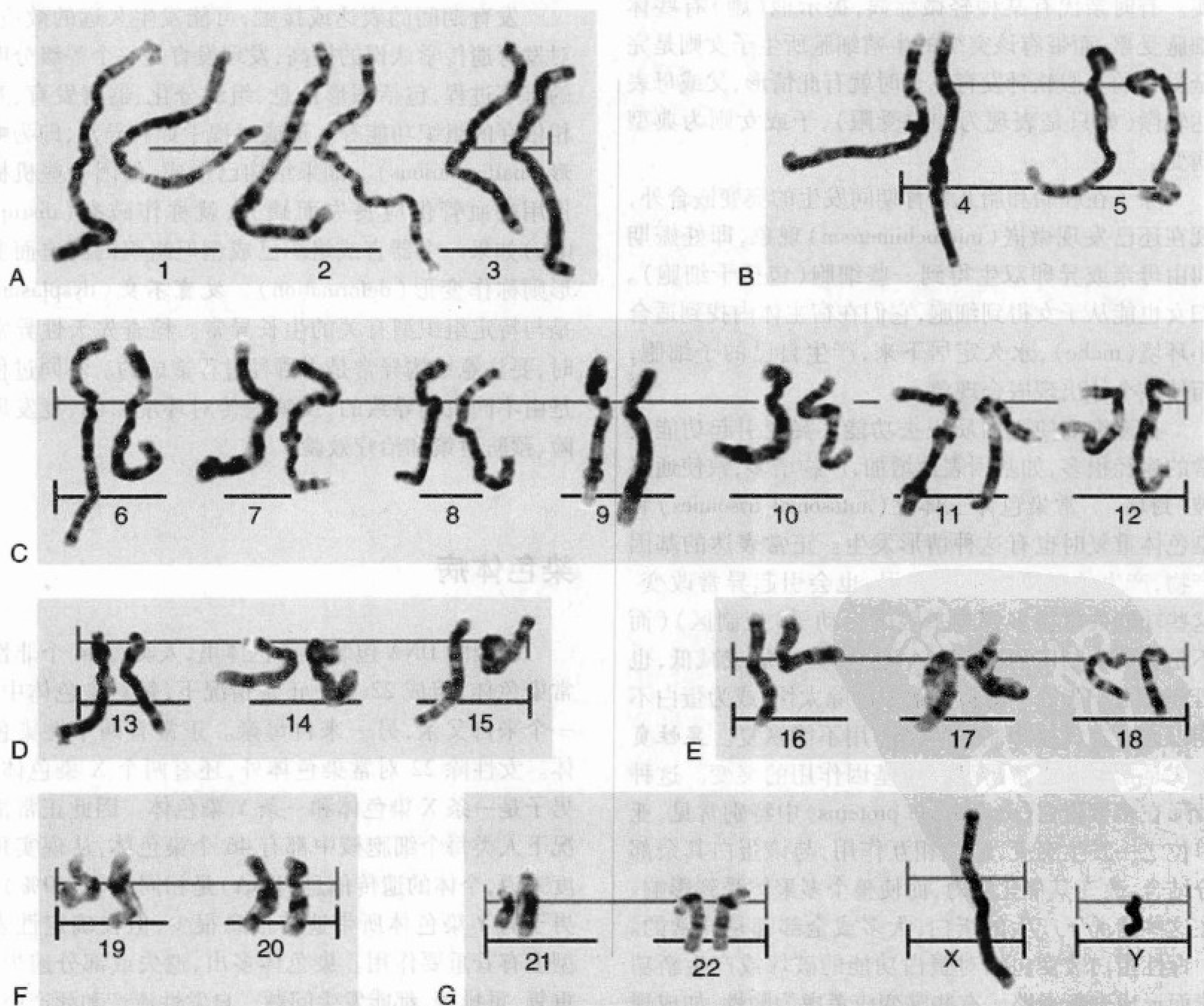


图 38-1 正常 G 带（Giemsa 染色带）男性核型（850 带期）。染色带在此水平时，最易追索微缺失，但长染色体常弯曲，染色体重叠亦常见。

21,故核型为47,XX,+21。其他类型的异常以(英文)缩写表示,如t表示易位(translocation)和涉及的染色体。13与15号染色体长臂易位的男性携带者,核型记录即为45,XY,t(13q15q)。如染色体臂断裂所在带位也须在括号内注明,如45,XX,t(13q2.3,15q3.2)。

细胞分裂类型

正常有两种类型的细胞分裂,即有丝分裂(mitosis)和减数分裂(meiosis)。有丝分裂时,一个母细胞生成两个遗传学情况完全相同的子细胞。人体细胞大多是由有丝分裂产生的。有丝分裂经历数期。第一期染色体浓缩而能见到,核型鉴定易行。细胞分裂和染色体浓缩前,DNA已先行复制,因此在染色体浓缩时DNA已比正常增加1倍。这些染色体含有两个相同的DNA拷贝,称为**姊妹染色单体**(sister chromatids)。下一步分裂特征是染色体丝蟠曲形成能被识别的染色体。核膜和核仁消失,形成有丝分裂纺锤体(mitotic spindle)。以后是**中期**(metaphase),染色体浓缩而清晰可见。染色体中心结构(着丝粒,centromere)与纺锤体微管相连,染色体沿纺锤体排列在细胞中部。

接下来是有丝分裂**后期**(anaphase),染色体沿长轴分离,每对姊妹染色单体各有一个分别进入将要形成的两个子细胞中。以后是**末期**(telophase),核膜和核仁再现,两个新的子细胞至此形成。

另一类型的细胞分裂是**减数分裂**,生成生殖细胞即配子(gametes)(精子和卵子)。正常每套46个染色体在此过程中位数量减半(单倍体,haploid)即23个染色体,故受精后染色体数仍恢复正常。减数分裂分为两步,减数分裂Ⅰ期DNA复制。减数分裂早期,未来的生殖细胞复制DNA,使之达到正常DNA量的1倍。

男子减数分裂是青春期后进行的。第一次分裂时,两个子细胞分别得到复制染色体对中的一个,到减数分裂Ⅱ期二次细胞分裂开始时,每个细胞各有23个染色体,DNA都已复制,此时复制对分开,每个子细胞最终各有23个染色体。这样4个子细胞各有一套数量为正常一半的染色体(单倍体)。

女子减数分裂从胚胎发生时即已开始,但它不是通过细胞分裂,额外复制出的染色体聚集在细胞的一边,形成**极体**(polar bodies)。减数分裂Ⅰ期,一套复制染色体浓缩,形成第一极体。以后在减数分裂Ⅱ期(要到青春期后完成),再由另半套染色体之一形成第二极体。卵子有两个极体,每套各有正常染色体数量的一半。

染色体在减数分裂过程中交换节段(**染色体节段交换**,crossing over of chromosomes segments),由此造成基因新的排列组合,并在染色体DNA上形成不同的等位基因状态。

减数分裂时造成染色体数异常的两个常见的细胞分裂失误是**不分离**(nondisjunction),即染色体对未分离,使得一个新形成的细胞中有两个特定染色体拷贝,而另一新细胞中则无此拷贝。另一类型的问题是**后期滞后**(anaphase lag),有一个染色单体由于在后期未能迅速移动的进入新的子细胞中而被失去了。

技术

产生核型的染色体研究,任何分裂中的有核细胞都可进行,由于血液取样方便,因此细胞遗传学研究一般都以淋巴细胞进行,如疑有嵌合,应考虑成纤维细胞检查。

用于出生前诊断的染色体检查,可用羊水、绒膜绒毛和胎血,如系植入前预诊断(preimplantation prediagnosis)可用分裂球(blastomeres)。癌症时染色体检查可评估预后,确定最适合疗法。

常规核型检查时,所用染料能看到400~600带(图38-1)。胰蛋白酶-Giemsa染色可见G带,阿的平(quinacrine)染色可见Q带。还可以其他特殊染料,显示其他染色体结构,如着丝粒等。如需了解更为详尽,可用**前期**(prophase)染色体,这些染色体较长,浓缩较小,可以看到600~1200带。通常在出生前诊断的染色体检查,不能达到1000带这样的程度,如果第一套就是为出生前诊断制备的,又须追索细微缺失,可能要对染色体检查再作复查。

比较基因组杂交(comparetive genomic hybridization)是一种分子技术,可以对每一染色体同时计数。测试的DNA从一个细胞中分离,以聚合酶链反应(PCR)法复制多倍,再与正常人的参照DNA配对。以两种不同的荧光染料,使测试DNA与参照DNA各以不同方法标记。再将二者杂交,无论测试DNA或参照DNA过多,都能测得,提示重复或缺失。

原位杂交(*in situ* hybridization)可用特定染色体、染色体片段或基因探针进行。可用染色体标本或

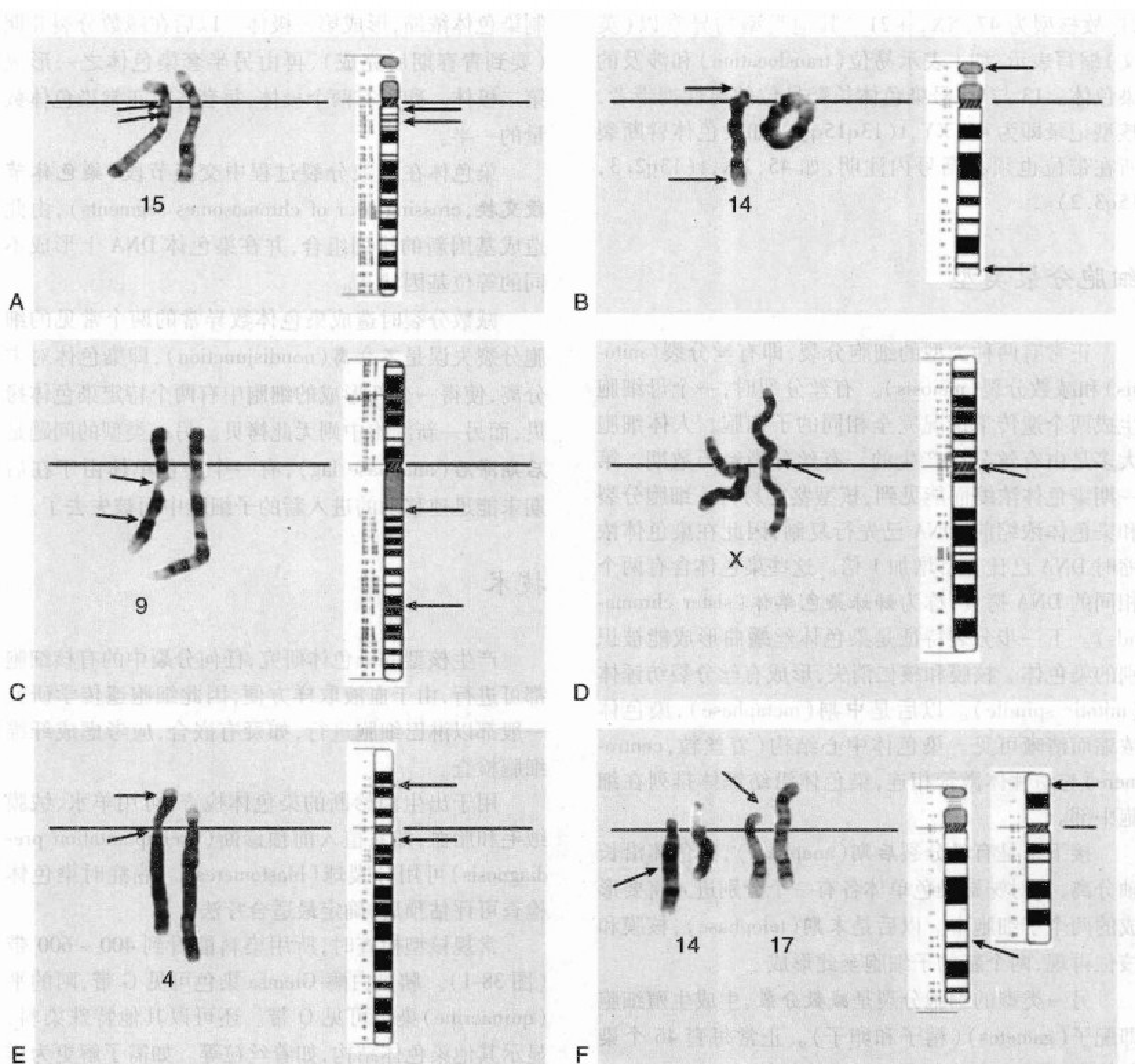


图 38-2 表示几种染色体组成性畸变的部分核型。异常染色体在每对染色体的右方。A,中间缺失:Angelman 综合征患者的 15 号染色体。核型模式图(ideogram)和染色体都在 850 带期。图上箭头和正常 15 表示缺失小节段。同样缺失还可见于75% ~80% Prader-Willi 综合征病人。B,环形染色体:非特异性精神发育不全病人的 14 号染色体。异常染色体两端都有小缺失,断端环形连接。染色体在 550 带期。C,重复:约在 850 带水平的 9 号染色体。右手 9 号染色体长臂有一大段中间重复,由正常染色体上箭头表示。患者有多项轻微异常和精神发育不全。D,等臂染色体并有重复 - 缺乏:Turner 综合征患者的 X 染色体。550 带期染色体显示缺失重复,此例是等臂染色体形成所致,异常染色体的两臂都是长臂,短臂缺失。对这种复发性特征性异常有一种解释是着丝粒错分(centromere misdivision)。箭头指向异常染色体的着丝粒。E,倒位:一位正常妇女的 4 号平衡染色体臂间倒位(箭头)。此倒位染色体在她家族中都是分离的。染色体在 550 带期。F,易位:一位正常人 14 和 17 号染色体平衡交互易位。箭头表示断点。核型模式图在 550 带水平,14 号染色体亦然;17 号染色体在 550 ~850 带长度间,可能为中期涂布位。周边染色体常比在中央的染色体长。

分裂间期(interphase)进行。血液涂片、成纤维细胞或口颊涂片皆可检查数量改变(即三体性或单体性)、特定染色体缺失或易位、伴有特定缺失综合征的微缺失等。荧光原位杂交法(FISH)常用荧光探针。

表 38-2

产前诊断应用前确定的新生儿染色体病频率

染色体病	出生时频率
常染色体	
三体性 21	1/600
三体性 18	1/5000
三体性 13	1/15000
性染色体	
Klinefelter 综合征(47,XXY)	1/700 男
XYY 综合征	1/800 男
XXX 综合征	1/1000 女
Turner 综合征	1/4000 女

染色体异常

分娩的活婴中,约 0.5% 有染色体异常(表 38-2),为精神发育不全(mental retardation)和先天性畸形的重要原因。易位携带者可能完全正常,但子女发生染色体排列不平衡的风险增加。

与特定染色体异常相关的表型皆已充分明确(图 38-2)。染色体异常包括数量和结构的异常。

染色体数异常

染色体数异常首先是染色体组数是否正常。**单倍体**(haploid)指一组而言(人类 23 个染色体,也就是生殖细胞中的染色体数)。**双倍体**(diploid)指两组(人类为 46 个染色体,这是个体的正常染色体数)。单倍体的任何倍数(即 23,46,69 等)都是**整倍体**(euploid)。比正常 46 个染色体的双倍体数多的整倍体,称为**多倍体**(polyploid)。多倍体孕体不能成活,多倍体细胞常见于癌。但多倍体偶可以嵌合形式存在,而使个体得以存活(双倍体、三倍体、混倍体)。有 3 组染色体的细胞称为**三倍体**(triploid),常见于流产组织中。不是单倍体倍数的细胞为**非整倍体**(aneuploid),包括各种染色体增多、减少、缺失和重复等变异。

三体性

三体性(trisomies)是最常见的非整倍体性。特定染色体为 3 条而非正常 2 条时即为三体性,如三体性 21,三体性 18。三体性常为有丝分裂不分离所致,最常见于母亲有丝分裂 I 期的缺陷。还与母亲高龄妊娠有关。三体性可见于个体的所有细胞;也可以嵌合形式出现,有些细胞还是正常的;也可能是有些细胞有另增的染色体。大多数三体性个体都有共同和特异性表型,视涉及的染色体而异。人类最常见也是最为人熟知的三体性是三体性 21 即 Down 综合征。染色体 18、13 和 X 三体性也较常见。流产中三体性发生率远高于出生的婴儿。以 Down 综合征而言,孕体中检出率至少比分娩的活婴中多出一倍。有染色体畸变的胎儿,常在妊娠早期流产。

母亲妊娠时年龄增大,三体性发生率也随之增加。此中原委现仍未详。到 35 岁时,发生率已很高,产前诊断已不可少。通常是作羊膜穿刺,或以绒膜绒毛检查胎儿染色体。最近已可以母亲血清作筛检。35 岁以下妇女,现已发现检查母亲血清(三重筛检),可以查出有产出染色体异常婴儿风险的妇女。母亲血清中甲胎蛋白(α-fetoprotein)浓度低、非集合性雌三醇(uncongregated estriol)低和人绒膜促性腺激素(hCG)增高,都是提示 Down 综合征指征。

Down 综合征患者大多都有 3 个独立的 21 号染色体拷贝,但也有约 3% 患者有 21 号染色体易位,他们中间,约 1/3 从一般毫无症状的父母继承到一条异常染色体。因此如果发现易位染色体,必须注意检查父母。少数情况下,父母一方可能为嵌合而有轻微 Down 综合征特征,生殖细胞受累不止一个。以后每次妊娠时产前诊断皆不可少。

其他染色体易位也能造成非整倍性。如有 3 次以上妊娠未育(nonproductive pregnancy)史,配偶双方都应作染色体检查,追索易位之有无。有多次流产史的夫妇,约 5% 有一方带有易位染色体。易位携带者也能生下有易位的子女,因此所有子女都应筛检。Down 综合征时的易位,与三体性无异,因为易位一般涉及完全额外增加的功能性染色体物质。

单体性

单体性(monosomies)是另一种形式的非整倍体。单体性发生在染色体对只有其一时,有完全和部分之分。完全单体性也可能是由不分离和后期滞后造成的。常染色体单体性胚胎期即常夭折。部分单体性多见于易位个体的子女。

染色体结构异常

缺失

染色体的可视缺失(visible deletion)表明该染色体部分失去。可能是单纯缺失,也可能是伴有重复的缺失(即另一节段重复)。缺失可在染色体终端,也

可能发生在染色体的中间节段。可视缺失常伴有精神发育不全和畸形。非特异性精神发育不全时，端粒小缺失相对常见(约10%病例)。人类最常见的缺失是4p－,5p－,9p－,11p－,13q－18p－,18q－。它们相关的表型都已充分确定。近来发现微缺失也与特定综合征有关，多数表型亦已充分阐明。这些微缺失中，约半数都极纤细，显微镜下不能辨认，须DNA探针才能检出。

微缺失

微缺失(microdeletions)涉及几个基因，患者预计会有涉及几个脏器系统的表型。已知可由荧光探针鉴定的微缺失有Williams综合征，毛发鼻指征(trichorhinophalangeal syndrome)(Langer Giedion综合征)、Prader-Willi综合征、Angelman综合征、Rubinstein-Taybi综合征、Smith-Magenis综合征、Miller-Dicker综合征、Alagille综合征、腭帆心面综合征(velocardiofacial syndrome)即DiGeorg综合征等(表38-3)。

表38-3

已有荧光原位杂交探针可用的微缺失性综合征

Alagille综合征	20p11.2
Angelman综合征	15.12q mat
血红蛋白H相关性精神发育不全	16 pter-p13.3
Miller-Dicker综合征	17p13.12
Prader-Willi综合征	15.12q pat
Rubinstein-Taybi综合征	16p13.3
Smith-Magenis综合征	17p11.2
毛发鼻指征(trichorhinophalangeal syndrome)(Langer Giedion综合征)	8q24.1
腭帆心面综合征(DiGeorg综合征等)	22q11.2
WAGR	11p13
Williams综合征	7q11.23

易位

易位(translocation)是染色体物质从一个染色体向另一染色体的转移，是由于染色体断裂而发生的。活婴分娩中易位发生频率约1/500，可由父或母遗传，亦可新发。易位传及子女时，可因染色体物质的遗失或外增而发生不平衡。易位的两种主要类型是Robertsonian易位和相互易位(reciprocal translocation)。**Robertsonian易位**发生在近端着丝粒染色体(acrocentric chromosomes)即着丝粒靠近染色体端的染色体。此型易位时，由于靠近着丝粒处发生融合，因此功能性DNA不致损失。Robertsonian易位就是两个这样的染色体的二长臂融合，故携带易位的人只有45个染色体。Robertsonian易位者表型虽常正常，但子女发生易位和三体性的风险增加。

相互易位是非同源染色体断裂引起的(断裂节段相互交换)。各种相互易位的携带者一般表型正常。相互易位的特征是染色体有断点；45，XY，t(13q2.1-14q1.3)表示13和14号染色体长臂内易位的男性携带者。

倒位

倒位(inversion)要求染色体有两点断裂，断裂的小片倒位再与染色体相连。倒位可以是**臂间的**(pericentric)，即染色体两个对生臂的断裂，故倒位部分含有着丝粒。**臂内倒位**(paracentric inversions)发生在染色体的一臂内。

环形染色体

环形染色体(ring chromosome)相对罕见，多在有丝分裂期间丧失，因此环形染色体的人常为嵌合性。形成环形是因为染色体的两端缺失，带有黏性的两端连在一起，即成环形。环形染色体的表型常与缺失相似。

重复

重复(duplication)是指有两个以上遗传物质的拷贝存在。超微重复亦见于某些遗传病时。插入(insertion)是指染色体断下小片后，又结合到染色体的另一部分。减数分裂时的交换(crossing over)，常发生重复和缺失。小的缺失和重复未必明显，但在中至重度精神发育不全儿童中发现较多，无表型特征。现在已有荧光原位杂交(FISH)和多端粒探针(multitelomeric probes)可用于染色体小改变的检查。

性染色体异常

TURNER综合征

Turner综合征是娩出的活婴中最常见的单倍性，染色体改变是一条性染色体部分或完全缺失。淋巴细胞检查时半数患者为45，X核型，提示多数细胞中皆无其他性染色体存在。但约2%～3% Turner综合征患者在对成纤维细胞和其他组织所作周密检查发现，有些细胞是有Y染色体的。这点很重要，因为这

些人发生性腺恶性变性及青春期男性化的风险增大。半数 Turner 综合征患者的其他性染色体也有各种异常改变,并可能发生嵌合。每4000名娩出的活女婴中,约有1例 Turner 综合征。表型几皆为女性,身材短小,卵巢未发育。

KLINEFELTER 综合征

Klinefelter 综合征见于男子,有一个以上额外 X 染色体,一般为47,XXY。表型男性,一般身材瘦长,乳腺可呈女性发育,几皆无精子,睾丸甚小。第二性征可能迟后,男子很多受惠于睾酮治疗。

其他有额外 X 染色体的综合征

还有很多综合征亦有附加 X 染色体发现。X 染色体数增多的男子,可能出现精神发育不全、桡尺骨性结合(radioulnar synostoses)和生殖系统异常。但47,XXX 女子一般表型正常,并能生育。

47,XYY 男性

据说47,XYY 男性的频率是每1000名出生活婴中约有1例。由于 XYY 男子表型上并无明显异常,故常未被发现,据说这些人都较瘦长,并可有行为问题。

推荐阅读

Am J Med Genet. 2003,119C(1):1-86[whole volume].
此卷完全用于先天性异常的讨论。

Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2002.
本书是目前讨论头颈综合征最全面的专著。

Jalal SM, Harwood AR, Sekhon GS, et al. Utility of subtelomeric fluorescent DNA probes for detection of chromosome anomalies in 425 patients. Genet Med, 2003, 5:28-34.
利用亚端粒荧光 DNA 探针检查染色体异常的425例报道。

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2001.
提供遗传病特异性临床信息和最新科研资料的专著。

Seriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
名著:《遗传病的代谢和分子基础》第8版。

(王贵才 译;王小磊,龙宝光 校)

第 39 章
常见病的遗传基础

David Altshuler

医学上一个核心问题是：为什么有些人得病，而有些人则否。有些情况下，单由环境接触就是一项重大的发病风险（如吸烟之于肺癌，HIV 感染之于艾滋病〈AIDS〉）。但在另外一些情况下，如 Huntington 病或囊状纤维变性（cystic fibrosis），单基因突变就不可少，仅此足以致病。但是在多数情况下，发病原因既不能归咎于某一单项显著环境因素，也不能归因于单基因突变。多数疾病都是基因序列、环境因素和背时（运气不好）等先天和躯体获得性改变共同造成的。

几十年来周密的流行病学研究证明：常见病大多都是复合性状，个体间发病风险的差异，很大一部分可用遗传来解释。因此 DNA 序列差异的研究就成为揭示群体中疾病发生途径的关键步骤。由于**人类基因组**（human genome）现已获悉，因此第一次有可能对人类常见遗传变异与其疾病风险的可能联系，进行系统和全面的调查。本章要讨论的是**遗传率**（heritability；遗传对疾病风险的作用）和**杂合性**（heterozygosity；基因组序列中的遗传变异）以及它们是如何共同揭示常见病遗传结构的。

遗传率：疾病风险中的遗传变异

群体中对疾病的易感性（susceptibility）互有差异。研究**家族性聚集**（familial aggregation）现象，可以确定遗传作用在这些模式中达到的程度。这些研究概念简单，即了解同一家族中成员的发病率是否比群体中随机选择的个体更为近似。发现这种情况时，家族性集中可能不仅反映共同的基因，也由于所处环境的相同。共同基因型的作用，还可通过家族内的发病率比较，进一步分析遗传相关程度。对此最简捷的方法就是比较异卵与同卵双胎的发病一致性（disease concordance）。对 1 型和 2 型糖尿病、肥胖、高血压、冠心病、自身免疫病、普通癌、精神分裂症、双相（情感性）精神病（躁狂抑郁症）（bipolar disease）等常见病来说，双生研究已证实：单卵双生中发病一致性比异卵双生明显为高。还有很多临床关注的性状（如多数药物效应）尚未作过正规遗传率检查，因此遗传在这些特征中的作用还不是很清楚的。

家族性聚集的资料，可用于遗传率的计算，即由于累加性遗传影响而造成的发病风险的个体差异。得出的个体差异，是所有其他因素的共同影响，如环境对疾病的影响，非累加性（上位性，epistatic）遗传效应（如基因 - 基因相互作用、基因 - 环境相互作用），相关性或疾病测定失误，随机性机遇等。大多数有重要临床意义的性状（疾病和危险因素），遗传率的经验性估计范围是 20% ~ 80%。（Online Mendelian Inheritance in Man：http：// www. ncbi. nlm. nih. gov：80/entrez/query. fcgi？ db = OMIM，综合信息）

在对遗传率评估进行分析时，有两项重要因素是必须考虑的，即测定失误和环境作用。测定失误可使对某一性状的遗传率估计减低。一次性测得的血压，遗传成分比在一段时间里系列测定值的综合值差得多。也就是说，每日波动性和临床测定的不准确性能掩盖内在的生物学易感性，而后者是由遗传产生的。对病人和医生来说，这说明某一天测得的血压值未必有很大遗传意义，但在一段时间里测得的血压（它是血管病的危险因素），遗传意义大得多。

其次，遗传率评估只是就已对环境作用作过研究的情况而言。如果在研究群体中，环境激发疾病的情况是比较恒定的，则发病率差异大致即可由遗传因素来解释。反之，如果研究群体中环境致病性变动很大，则非遗传因素的作用可能超逾生而俱有的易感性。任何研究或病例队列中，吸烟率和吸烟情况的差异对肺癌发生率能起到多大影响，都可由遗传来解释。不考虑所作研究和病人所在群体的环境因素的影响，就不能对遗传率的测定作出分析或推导。

由于以上原因,遗传率不是疾病的固定特征,而是对特定群体、系列测定结果以及遗传和环境因素的变异能在多大程度上影响发病风险的评估。特定群体中高度遗传性的疾病发生率与不同群体间由于时间、地域或社会经济状况等原因而出现的剧烈变化,这种看似(实际并不存在)矛盾的现象即可以此解释。不同群体、环境接触和临床检查方法的广泛比较,都可有很大差异,而与疾病模式的长期改变有关。反之,在一个群体内,接触的环境相对一致,研究方法也相同,遗传易感性在决定个人风险上就可能起到主要作用。遗传率表现在发病风险的遗传差异形式上,也就是杂合性,即基因组序列的遗传性差异形式。

杂合性:基因组序列的遗传差异

各人从父母继承到的人类基因组序列拷贝,能发生多大程度的差异(表39-1)?对遗传变异的传统衡量方法是**杂合子即异型结合性**(heterozygosity),含义为染色体上随机选择的两个拷贝DNA序列不同的位点比率。由于细胞都是二倍体(带有两个基因组序列拷贝),而这些双拷贝是以半随机方式在群体中选择的,因此杂合性与我们自己每个细胞中双拷贝间碱基对的差异分数是相等的。也就是说,杂合性就是个体的遗传变异率。

人类群体中杂合性有限。任何双拷贝间基因组序列变异数平均每1200位点中不到1个。基因编码区遗传变异率较低,每2000碱基中不到1个(达尔文选择所致与变更氨基酸序列的改变对比)。无论是从同一地域还是从祖先分居甚远的群体取样,这些数字都是相同的。人类群体中遗传多样性低发率是很不寻常的。黑猩猩(chimpanzees)、大猩猩(gorillas)和猩猩(orangutans)等与人类关系亲密的灵长类动物,遗传变异约为人类的3~10倍。

表39-1

人类基因组序列变异特征

人类基因组序列长度(碱基对)	3 000 000 000
人类基因数(估计)	30 000
人和黑猩猩基因组序列间碱基对差异分数	1.3% (1:80)
任何两人基因组序列间碱基对差异分数	0.08% (1:1250)
密码区碱基对可使编码蛋白序列发生改变的变异分数	0.02% (1:5000)
个体以杂合位点存在的序列变种数	2 400 000
个体以杂合位点存在的氨基酸变更变种	12 000
群体频率 <1% 的人类群体中序列变种数	10 000 000
群体频率 >1% 的人类基因组中氨基酸多态性数	75 000
变种所致所有人类杂合性分数(频率 >1%)	90%

人类群体中杂合性,约90%是单核苷酸多态性(SNP)造成的,即DNA密码中单个字母已与单个交换字母互换的位点。留下的变异是由于核苷酸的插入和缺失、重复序列拷贝数变异和较大规模的变异等所致。

任何个体杂合子位点的有限分数,约90%都是该群体中常见的序列变异造成的(39-1)。同一人的两个拷贝如有不同,二者在整个群体中的出现频率极有可能也是相当高的,每个个体的杂合子位点,只有10%是由在全球人口中频率 <1% 的变种形成的。由于人类杂合性大多是常见变种,因此有可能为遗传多样性编目,把占有相当份额的所有人类遗传多样性收录进去。只要从全球提取数百人的基因组进行测序,也许就能得到地球上任何一个人的90%杂合性位点,建立起包含一切常见(>1%)序列变种的数据库。

在人类基因组计划的鼓舞下,现正积极为人类基因组序列的常见变种建立目录。截至本文发稿时,SNP公共数据库中已收录人类基因组中260万候选SNP(http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/SNP/index.html),结合私人公司所做的工作,已发现的SNP达450万以上。全人类估计约1000万常见SNP中,收录已占相当份额,群体频率 >10% 的人类遗传变种,半数以上皆已收入。

常见变异的优势,可由人类独特的人口发展史来解释。尽管现在人类分布遍及全球,但是现已查明:所有地球人都是10 000~40 000年前生活在非洲的一个群体的后裔。先祖的群体很小(有效规模也许只有10 000人),以狩猎和采集为生,人口密度很小(相对于其他人类和以后的家畜而言),在非洲已经过千百万年的进化。大多数人类遗传变异就是在人类历史的这个阶段发生的,以后才有了比较近期的移民扩展和技术发明(如农作),使得人类分布遍及世界各地。人类常见遗传变异大多是在他们向全球扩散之前就已发生的,因此是全球各地人群共有的。

所有人类来自共同祖先,还可解释人类遗传变异的另一方面:近变种处相关性即**连锁不平衡**(linkage disequilibrium)或**单元型**(haplotypes)。经验得知:基

因组某一位点有特定变种的人,在该染色体附近位置带有特定变种组的概率,比随机性高,也就是说,不是所有附近变种组合都能在群体中见到,而是只能看到可能组合中的一小部分。这些相关性说明我们基因组中的大多数变种都是人类历史上曾经有过的(一般都在很久以前),以后以随机而独特的拷贝在群体的某些人中出现。有突变发生的先祖基因组拷贝仍能在现在的群体中发现,即特定等位基因的延续(所谓单元型)。也就是说,虽然我们基因组中的变异大多都是在人类有文字记录的历史以前发生的,但是每个人的 DNA 序列上仍留有人类进化和人口发展史的记录。

研究结果已证明:从非洲的共同史前祖先传承下来的这些先祖单元型,仍能在现代人类中觅得踪迹,并对大量存在的个人杂合性作出解释。人类基因组中相对简单的(组件)单元型结构,可以方便地用于人类疾病相关性的研究。这些单元型一般都很长(平均跨越典型基因的大小),带有多个变种,在群体中共同下传。从事关联测试时,可以把单元型(而不是个人变种)作为一个单元对待。这样就可使全面评估跨越区域常见遗传变种而须测定的变种数量大为减少。当前推出的国际单元型图计划,目的就是要为人类单元型建立一个公共数据库。

单基因和多基因性疾病

鉴于多数疾病都有家族性集中趋势,而质疑人类遗传变异的信息和工具的力度不断加强,因此人们对人类常见病遗传危险因素的鉴定极为关注。研究的目的就是根据每种疾病的内在**遗传结构**(genetic architecture),找出存在的差异(及其在临床实践中的可能启示)。

疾病的遗传结构是指每个病人和群体中存在的遗传危险因素的数量和大小,以及频率和相互作用等。疾病可能是家族中的单个基因引起的(单基因病),也可能是多基因所致(多基因病)。如果只涉及某一基因,该基因对发病有重大影响,则鉴定遗传危险因素是很容易的。只须某一基因即足以致病的情况,称为**孟德尔病**(mendelian disorder),即完全按孟德尔的简单遗传规律,通过突变(家族中)出现的遗传性疾病。

有些单基因病在所有受累家族中都是同一基因引起的,如囊状变性(cystic fibrosis)都是 *CFTR* 突变所致。另一方面,孟德尔病也可能是特定家族中某一遗传损害引起的,但在不同家族中则是不同基因的突变。这种现象称为**基因座异质性**(locus heterogeneity),如色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa)即其一例。虽然一般只须单个基因突变就足以引起色素性视网膜炎,但已发现十来个不同基因发生过色素性变性(Online Mendelian Inheritance in Man #268000)。但对每个家族来说,只有一个这样的 突变引起该病。

单基因病大多都很罕见(群体中患者 $<1\%$),但早年即可出现。在无现代医疗支持下,很多都很严重,生育前即已夭折。多数单基因病,儿时病情严重,群体中则很少见,可能不是一种重合现象,而是反映**自然选择**的影响。不幸受累者将因这些突变的有害影响而致生育力减低,群体中突变和发病不会漂移至很高频率。但也有与这种一般情况相悖的例外,如因突变引起严重单基因病的情况(如作为镰状细胞贫血病的 HbS 以及 *CFTR* 中 δ-508 突变)在整个群体中即甚常见。这些病例看来是另一类选择的结果。即**平衡选择**(halancing selection):基因突变在一般情况(基因型或环境)下是有利的,而在另一情况下,又是有害的。据信 HbS 和 δ-508 杂合子携带者对传染病是有相对保护作用的,这种有利使得它在纯合子中的不利效应得到平衡。

在鉴定孟德尔病的特定遗传突变上已取得极大成功,已有无数有重要临床意义的疾病基因被确认(综合信息见 http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi? db = OMIM)。由于开发出一套非常得力的研究技术(**家族链锁分析**〈family-based linkage analysis〉和**定位克隆**〈positional cloning〉)而使得这方面的工作取得重大突破,即把病原基因先在染色体区上定位,再在染色体邻近区追索遗传"嫌犯"。大多数(不是所有)病例的病原突变在群体中都很少发生,每个家族携带的都是不同的新突变,使其编码蛋白功能深受其累。向低频率突变偏斜的倾向在所有家族中都是比较突出的,这也说明自然选择在对抗致病性突变中的作用。

像孟德尔病一样,大多数常见病也受遗传影响。但与孟德尔病不同,遗传对常见病的影响似乎是很多基因作用的结果,而不是每个家族中的单个基因和群体中位数量有限的基因。有利于这种模式的经验性证据,来自以同样方法(定位克隆)用于复杂性状时,而它们在单基因病时应用是很成功的。上世纪 90 年代,家族性链锁分析被用于发达国家中几乎所有常见病。很多这样的研究中,检查了十多个甚至几百个家

族,每个人都检测了成百上千的遗传标记。但是尽管作了这些努力,除了少数成功范例外,很少找到对致病基因有定位作用的强烈信号。在已发表的十多份这样的研究报道中,一般都是得到很多统计学意义不大的信号,从同一疾病的不同研究中也难以得出一致意见。

考虑到家族链锁法的统计学权威性已被充分论证(根据它在单基因病中的广泛应用),而在常见病中虽经多方努力仍收获不大,因此有理由认为常见病的大部分风险都不是任何一个单项基因所能解释的。如果某一基因所含突变能解释2型糖尿病、高血压或精神分裂症的遗传风险的30%,则其突变所在部位很可能早已被发现了。对HLA的观察就是对这种观点的有力支持,1型糖尿病风险约50%与HLA相关,这是迄今对此所作一切链锁研究都已确定的。除HLA外,很少从常见病中发现这种情况的事实提示:在复杂性状中,恐怕不会再有达到这种程度的单项遗传危险因素运作,而更可能是数量较多的易感性因子从中作用,但是每项因素对疾病的影响都较轻微。

常见病的单基因形式

认识常见病遗传决定因素的一个可能是比较简捷实用的途径,就是鉴定和研究以孟德尔遗传模式出现的早发性罕见疾病。由于这些病都表现为孟德尔遗传模式,作为权威工具的定位克隆法,应能并已经在致病基因的鉴定中得到成功的应用。有关这方面的重要例证如*BRCA*1和*BRCA*2在早发性乳腺癌中的作用,作为2型糖尿病一种的年轻人成年起病的糖尿病,血压和电解质调节方面的很多单基因病,早发性Alzheimer病等。

这些成果的重要性在于:它们能为面对严重早发型疾病威胁的家族提供诊断信息,还因为由此可以深入了解内在致病途径。现已发现十来个基因,突变时能引起血压和电解质调节方面的罕见孟德尔病。迄今为止,已发现的这些基因,无一不在肾内保有活力,大多都与肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关。由此也使肾脏在人类血压调节中的核心作用得到有力证明,还为开发大有前途的新治疗目标指明了方向。

很久以来人们就期望:鉴定到引起早发性单基因型常见病的基因,群体中较常见的疾病可能也会从中受益。但是迄今为止,这种设想仍未得到令人信服的印证。从上述早发性疾病中鉴定到的基因,尚未证实可以推广应用到疾病的群体风险中。但是这种设想仍可保留,因为对任何特定基因的遗传变异的综合评估,只是近来才由于对人类基因组认识的提高和遗传流行病学分析方法的改良而成为可能。

常见病遗传结构模型

引起常见病的基因和突变方面的专门知识,虽所知甚少,但为说明常见病的遗传结构,已提出两类模型。一类模型认为常见病不是单一的同源性病变,而是包含很多不同的罕见病。它们可能分别是由不同的基因突变引起的,这些突变的特征(低频率和广泛应)与传统孟得尔病则仍相似。这个模型使人想到色素性视网膜炎,它之未能链锁(见前文)只是由于任何单个基因的信号都被其他位点发生的大量信号所稀释。

另一重要模型认为每例疾病都是很多不同突变的综合影响,当易感性等位基因的综合影响超逾保护性等位基因的综合影响时,就会发病。按此设想,这些突变很多在群体中必然是常见的,因为每例都须遗传到一种以上这样的突变,该病在群体中也是常见的。在这个模型中,任何单个突变的相对风险都很小,因为只有在每个变种都与其他这样的改变协同遗传时才会发病。

两种模型立足的基础不同,前者来自人类遗传学,后者是依据流行病学。但是求同存异,可以用已为人熟知的进化原理和有关常见病演化中的设想来统一这些论点。因为人类遗传变异大多是在近代人口膨胀和现代社会发明创造前发生(和演化)的,人类历史的相关记录可能来自史前的小规模先祖群体,而不是技术发达的现代大规模群体。

如果一种疾病(或基因型影响的其他特征)从自然选择角度来看是中性的,则导致该性状的遗传变异大多应该是常见的。如果引起性状的突变在进化上是不利的(哪怕只是轻微不利),致病变种一般就不会多(像大多数单基因病一样)。最后,如果致病类突变的总体进化效应是有利的,则这些突变可能会比基因组分模型更为常见。

有一点是很肯定的,即没有单一的答案,所有这些情况可能都是各种人类最常见病的实例。引起不育的突变在群体中大概不会是常见的,因为它对生育的负效应从进化角度看是不利的。反之,对感染及其他重大死因(如饥荒和新生儿期存活)有保护作用的突变可能就很常见,能影响当今世界的常见病。在现

代环境中引起某种疾病的突变，在人类进化环境中对进化产生的影响可能是不同的。

关联研究

对群体常见病风险有明显影响的基因鉴定，进展不大。几乎所有实例都是通过常见遗传变异的流行病学关联研究发现的。遗传关联研究在概念上是很简单的。确定一种以上被认为的病因变种，比较该病所在群体与充分匹配的对照群体（由整个群体无受累成员的家族得来）的频率。由于关联研究是对每个等位基因的直接测试，因此在检测变种与疾病关系上敏感度最高。

6 号染色体上 HLA 基因座可能是常见病易感性最大的单项决定因素，在传染病和自身免疫病中起主要（如果是复合性）作用。其他重要和有再现性的相关性如 Apoε4 对 Alzheimer 病，因子 V^{Leiden}对深静脉血栓形成，趋化因子（chemokine）受体 CCR5 中 32 碱基缺失对艾滋病（AIDS）风险，1 型糖尿病中胰岛素 VNTR，以及 PPARγ Pro12Ala 变种对 2 型糖尿病风险等（表 39-2）。纵观所有已发表的遗传关联研究证明：虽然很多已发表的相关性未见再现性（可能是用来印证或排除相关性的统计学界线欠妥），但是通过这一途径确已发现真正相关性。

现知所有常见病的遗传影响，在群体中本身就很常见。但要说这就是常见病遗传基础的普遍特征，则还为时过早。另一方面，常见病的高频率也可能是它们在进化史上的副产品。这样就能发现很多常见变种，很多对个人来说是罕见的等位基因，但在该病的总体遗传影响上起到一定作用；而迄今鉴定到的常见突变优势，则是反映**确认偏误**（ascertainment bias）。也就是说，影响常见病的突变，可能只有小部分是常见的（其余皆罕见），但只有那些常见的，才能以现有信息、工具和方法学发现。是否如此，尚须积累更多资料才能得出明确答案。

常见病遗传因素的鉴定困难

无论是哪种模型，常见病的遗传效应似都很轻微：要么在个体间为高度异质性（在群体中影响轻微），要么对每个人都是多种而轻微的。在轻微效应

表 39-2

影响人类常见多基因病的遗传序列举例

Apoε4	Alzheimer 病
因子 V^{Leiden}	深静脉血栓形成
HLA（很多）	自身免疫（很多）
胰岛素 VNTR	1 型糖尿病
PPARγ Pro12Ala	2 型糖尿病
CCR5 δ32	对 HIV 感染的保护性
CTLA4 Thr17Ala	Graves 病
TPMT	硫嘌呤效应

的设想下，迄今几乎所有研究的推进都是极为不足的。发现这样的基因，困难在于：可能起致病作用的候选因素广泛存在，而对任何特定基因和变种来说实际涉及的概率微乎其微。

由于发现有致病作用的基因和变种的可能性很低，因此要求所用统计学阈界要比一般在流行病学研究时更为严格。这就是通常所谓“多假说测试”问题，而以研究社区调查多基因、每个基因中的多个变种和多项疾病间的相关性。如果调查的规模很大很广，就有可能遇见统计学波动（不存在任何真实相关性），以致对接触与调查疾病间关系作出虚假解释。

这个问题在 Bayesian 统计体制中表现最为明显。人类基因组约有 25 000 ~ 40 000 个基因，每个基因潜含十来个常见变异，还有更多罕见的改变。现在对这些改变在生物学上尚无其他了解，估计每项改变都有同等程度（但又极低）的概率，含有致病风险的变异。与在发病率低的群体中进行筛检一样，预计假阳性结果的数量也会多于真阳性结果，除非采用严格得多的统计界限。根据基因功能假说，设定候选基因，虽有可能提高先验概率（prior probability），但是这些研究受其性质所限，也容易发生偏误。已发表的关联研究文献也证明这些顾虑不是多余的，在汗牛充栋的遗传关联文献中，能经受反复测试显示有再现性的不过 5% ~ 10%。

如果把基因与基因或基因与环境的相互作用考虑进来，统计学挑战还会呈指数性增长。虽然基因 - 基因和基因 - 环境相互作用是显然存在的，但基因-基因或基因 - 环境配对的潜在可能巨大，而可以在很大程度上说明致病风险的任何特定配对的先验概率则相应很小。因此在缺乏强有力的先期设想（如已知蛋白间的生化或物理性相互作用）和突变统计结果的情况下，这种性质的关联更可能是由于数据的极度运用得来的假阳性结果，而不是与疾病真正有生物学意义的关联。

这些挑战没有一个简捷明了或普遍性答案。像医学研究中大多数发展迅速的领域一样,每位医生在分析遗传研究并把现有文献引申和应用到自己的临床实践时,都要持十分审慎的态度。

未来方向

几十年来的流行病学研究已证明:遗传因素对人类常见病有重要影响。群体遗传学和基因组学的进展,发现人类杂合性大多是由遗传变种造成的,在这个星球上,它是常见、古老而又具有广泛的共同性。还有涉及面小但有深刻普遍性的次常见变异,在人类历史长河中是更近时段发生的。人类遗传变异的全基因组编目日益完整,人类大量杂合性对疾病的影响可望得到更好的测试。

但是运用这些技术的确切途径仍未肯定,因为常见病的遗传结构和进化史仍未阐明,不过在今后几年或几十年中,这些问题可望得到明确得多的回答。经过一定时间,人类遗传学的研究终将帮助阐明常见病的发生途径,而且像发现胆固醇及其他血管病的相关性一样,也为开发对人类健康具有广泛价值的治疗手段指明方向。

推荐阅读

Lohmueller K, Pearce CL, Pike M, et al. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common diseasee. Nat Genet, 2003, 33:177 – 182.
遗传关联研究的荟萃分析印证常见变种对常见病易感性的作用,指出很多常见变种可能都有轻微但切实存在的影响。

Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. Nature, 2000, 405:847 – 856.
新千年中遗传决定因素的追索。

(王贤才 译;王小磊,龙宝光 校)



第 40 章

基因疗法

Paul N. Reynolds
Akseli Hemminki
David T. Curiel

基因疗法的概念

基因疗法(gene therapy)是一种实验性治疗方法,即把核酸序列(即基因)发送给细胞,改变其生物功能。最初是作为单基因遗传病的补偿疗法提出这一概念的。因为对这些病变来说,治疗目的就是以正常的对应基因来取代缺陷基因。发送的遗传物质利用宿主细胞器进行转录和翻译,原位产生正常蛋白,而使表型缺陷得到矫治。以后基因疗法的概念又从替代扩充为利用基因发送各种治疗性蛋白的间接方法。这些蛋白可能与人体天然蛋白相同,即通过表达的幅度和部位达到治疗目的;发送的基因也可能是经过加工的,产生具有特定治疗功效的新蛋白。

发送疗法(delivering therapies)比应用蛋白潜含几种好处。根据所用发送技术,可以达到长期和持续的蛋白生成,这对遗传病来说是很理想的,通过基因发送技术,把发送的基因整合到宿主染色体中,即可能得到终生矫治。在基因疗法问世的最初一些年里,这样的前景是很令人振奋的,虽然要达到这个目的,比最初设想的要困难得多。即使所用方法不会发生基因整合,也比发送相关蛋白的治疗作用经久得多,特别是对那些很快就会代谢的蛋白。原位产生蛋白,也能对生物分布(biodistribution)做到更为精密的调控,常规方法是无法应用的。还有些蛋白的特性就不能以常规方法发送,如膜结合受体(membrane-bound receptors)和只限于胞内区间的蛋白。此外,有些可溶性蛋白以常规制药技术可能是很难生产或费用过高。核酸则能提供比较廉价的生产方式,性质也比蛋白更为稳定,又可削减储运所需费用,这对发展中国家也很有意义,特别是在 DNA 基疫苗的应用上。由于这些潜在的优点,几类所有严重病变都已提出基因疗法的设想。但在目前,由于它还处于实验性阶段,



图 40-1 临床基因疗法试验涉及范围。自 1989 年以来向美国重组 DNA 顾问委员会(RAC)上报的所有治疗性试验皆在此,包括各种疾病的试用数和对癌症的试用疗法。(由 http://www4.od.nih.gov/oba/rac/aboutrdagt.htm)

因此主要还只着眼于那些尚无常规疗法可用或疗效不佳的病变。

临床范畴

人类第一次基因疗法是1989年开始的。作为美国联邦资助的重组DNA试验主要评估机构的美国重组DNA顾问委员会(RAC),共收录了484次不同阶段的试验(图40-1)。美国食品和药品管理局(FDA)最终批准了这些试验。上报到世界各地管理部门的,已有约700项基因疗法试验。RAC记录的试验中,39%是以基因发送为细胞标记法(如骨髓移植时),还有2项是以"非治疗性"(正常志愿者试验)登记的。其余443次试验都有某种终极治疗意图。这些试验主要是用于癌症的,其中60%以上(303例中189例)是为提高抗肿瘤免疫性而利用基因发送技术的(包括2000—2001年60项癌试验中的42项)。52次试验是用于单基因病的(含囊状纤维变性21例,血友病5例),传染病37例(除1例外,都是针对人类免疫缺陷病毒〈HIV〉和获得性免疫缺陷综合征〈AIDS〉的),冠状动脉病22例,末梢动脉病16例;其他研究涉及的病变,包括范围很广。但是这些研究大多都是Ⅰ期试验(304),意在检测安全性而不是功效。59项研究是Ⅰ~Ⅱ期,58项为Ⅱ期,目的是积累功效数据。只有4项研究(全为癌症病人)列为Ⅲ期试验(即对基因疗法的对照比较,有时是配合常规疗法与单用常规疗法的比较)。这些试验研究中,涉及过去未经治疗的病人的仅有1例。这些资料可以反映1990年以来基因疗法的试验研究,非联邦基金支持的科研机构所作试验虽未必完全收入,但包括的范围还是很有代表性的。很多早期试验都有一个问题,即很少见到基因发送功效方面的资料。而在较新的试验研究中,即使被列为Ⅰ期试验,一般也都重视有关基因转移功效方面的信息。强调这方面是由于现已认识到影响发展的主要障碍是基因发送本身的无效,而不是缺乏可资运用的治疗性基因。目前还没有一种基因疗法进入临床规范治疗领域。但也有为数不多的情况,已经见到早期功效。用于遗传性免疫缺陷病、血友病和缺血性血管病的疗法,是最接近进入主流疗法的项目。

基因发送对策

表达框

基因是以工程表达框(engineered expression cassettes)送达细胞的。它由一系列包含启动子区的核酸、基因本身继以聚腺苷序列(poly A sequence)构成。启动子区控制细胞转录器的附着。基因一般都是互补DNA(cDNA)序列,只含为蛋白编码的核酸,没有大多数天然基因都有的内含子区(intron regions)。聚腺苷酸(polyA)序列引导多腺苷残基加入到转录的RNA终端。像天然基因一样,polyA序列促使RNA转移到胞质,增加稳定性,促进翻译。利用cDNA而不是有内含子的天然基因,可使所需核酸序列的长度大为缩短,也使操作和发送更为便易。用于发送的基因一般称为**转基因**(transgenes)。启动子区决定基因表达的调控。最常用来提高表达水平的是强烈的组成性活性启动子。这样的启动子如巨细胞病毒(CMV)的立即早期启动子(immediate early promoters)和Rous肉瘤(RSV)启动子。这些序列都很短,对人类大多数细胞的表达都有促进作用。但是细胞特异性启动子的应用正在增多。这些序列都是由已知对靶细胞有作用的天然基因上游区得到的。如血管内皮生长因子(VEGF)受体在内皮细胞的表达,这样VEGF受体启动子即可置于有关转基因上游,限制在内皮的表达,即使其他细胞已摄取到发送的DNA。实际上特异性程度也不是绝对的,被放置在表达框中的启动子,保真性(忠实性,fidelity)就有很大差异。因此可以通过序列操作对启动子进行人工处置,以提高其特异性、强度和表达时间。还已开发出可随药物开(关)切换的启动子系统(如四环素反应系统)。有些启动子元件是对物理应力(如缺氧或温度)作出反应,而不受细胞类型的限制。但后面这类目前大多还只处于前临床阶段。

发送载体

合理的表达框被确定后,就要设法把核酸发送到靶细胞中。这需要有一发送装置即"载体"(vector)。实际上,临床实施基因疗法的主要障碍就是基因的有效、安全发送。最简单的载体是把表达框掺入到环形

双链 DNA 小片，即质粒（plasmid）中，再通过细菌培养进行扩增。细胞摄取的只是质粒（从细菌提纯后，有时称为“裸 DNA”）。但是采用裸 DNA 法在很多情况下都是无效的。这项技术虽然一般都是安全的，但近期资料显示由细菌取得的质粒主链（CpG 基元），能引起一种炎症反应。因此在新品开发中已设法清除这些序列。

为提高细胞摄取功率，可把质粒 DNA 掺入到不同化学结构中，一般是不同阳离子脂类的结合物，通称**非病毒载体**（nonviral vectors）。带阳电荷的脂类与带阴电荷的质粒 DNA 自动形成复合物（脂复合物），再与正常带阴电荷的细胞表面相互作用。阳离子脂类与细胞膜融合，使胞质得以释出质粒 DNA。聚阳离子性多聚体（如聚赖氨酸）也被用于发送 DNA（此时的复合物即称为**聚复合物**〈polyplexes〉）。利用这些技术，虽使功效超逾裸 DNA，但总的说来功效还是很低的。以现有形式的裸 DNA 来说，非病毒法可能还是发送高效分泌蛋白基因的最佳工具，或作为 DNA 疫苗的基础。非病毒发送法的主要缺陷之一是在胞内运输方面。进入细胞的 DNA 由于隔离在内体（endosomes）终被降解，大多都不能到达细胞核中。

利用病毒发送转基因（称为**病毒载体**）的技术也在开发中。此法是利用病毒进入（即感染）细胞的能力，把病毒基因发送给细胞核，成为它们天然生活周期的一部分。组建病毒载体的原理是通过对基因组的操作，剔除病毒复制所必需的基因（从而防止受染细胞的死亡和病毒感染的扩散），代之以转基因表达框。因此基础性病毒载体的价值在于它们来自野型病毒的特性，包括病毒对不同细胞型的天然趋性（tropism），而这是决定于病毒有关受体的表达水平（注意这些都是正常细胞膜组分，病毒对它的利用已在进化中得到适应）。但要使病毒通过细胞特异性标志而不是天然病毒受体来完成感染，还要在修饰病毒载体上作出很大努力。病毒载体研究，大多是以反转录病毒、腺病毒、腺伴随病毒（adeno-associated viruses；AAV）、疱疹病毒和慢病毒（lentiviruses）（HIV 基）进行的。

反转录病毒载体

基因疗法的反转录病毒载体（retroviral vectors）一般是用 Moloney 鼠白血病病毒（Mo-MLV）。这些病毒能携带长达 8 千碱基（kb）的转基因。这些载体的包膜蛋白一般都由野型病毒作过修饰，即以双嗜性病毒（amphotropic virus）4070A 或水疱性口炎病毒（vesicular-stomatitis virus）糖蛋白（VSVG）取代 Mo-MLV 蛋白，可使感染细胞的范围大为扩充。感染后，即由 RNA 病毒基因组通过病毒的反转录酶生成线样双链 DNA。再由病毒 DNA 形成前整合复合物，转移到细胞核，但只有在有丝分裂时核膜破裂的情况下才能进入。因此反转录病毒载体只能转导分裂中细胞。但如 DNA 确能到达细胞核，就能把病毒基因组整合到宿主细胞的染色体中，从而达到长期、稳定的转基因表达。因此如果需要对某一遗传障碍进行长期矫治，首先要对靶细胞诱导复制。由于整合是随机发生的，因此也有一些这样的忧虑，即造成细胞正常功能的中断（包括癌基因活化）。另一方面，对分裂细胞的选择性又是有利的，如果目的是向被正常静止实质包围的增长中瘤组织发送毒素基因的话。

反转录病毒载体特别适合于体外基因疗法。这些疗法主要是取出体内（如骨髓）细胞，在实验室中把基因发送到细胞，再把经过饰变的细胞回输给病人。这种性质的试验，是首先用于人类的临床试验。现在是以更新的载体在体内导向。为使这些载体获得特异性导向性质，作出了很大努力，即把细胞特异性配基或抗体片段掺入到蛋白外被（protein coat）。近来创新为把反转录病毒导向血管损伤部位或肿瘤血管，即附着在细胞外基质的暴露部分。病毒接近肿瘤细胞，有利于感染，治疗上的好处也已为动物模型所证明。

腺病毒载体

腺病毒载体（adenoviral vectors）（一般是用血清型 2，5 病毒）是最常用于临床试验的病毒载体。它们对分裂中和非分裂细胞虽都有转导作用，但因不能取得对转基因的整合，因此表达只是暂时的。腺病毒有一双链 DNA 基因组，能携带的转基因可达 10 kb。系统应用时稳定，体内转导功效比其他载体都高。由于是短期表达，因此更适于癌症和获得性疾病而非遗传障碍的治疗。诱导抗腺病毒抗体，可使再次应用困难。虽然如此，在早期试验中，还是对遗传病作过很多研究。腺病毒的天然细胞受体是 Coxsackie 和腺病毒受体（CAR），为免疫球蛋白超科成员，似对细胞－细胞黏合有一定作用。腺病毒能感染包括肿瘤在内的很多组织，即有赖于 CAR 表达。病毒对肝的天然趋性，与很多因素有关，包括肝窦的穿孔和对肝细胞的高 CAR 表达（但也有非 CAR 因素参与）。腺病毒载体的短期转基因表达，不仅是由于缺乏对转基因的

整合,还由于早先的腺病毒载体含有很多表达程度很低的天然病毒基因,可在转导细胞丧失后,引起T细胞免疫反应。以"填充片段"(stuffer)DNA取代载体中病毒本身基因,可使腺病毒载体表达时间大为延长,在某些模型中可达≥2年,这种所谓无肠载体,携带转基因的能力也已增大。虽然取得了这些进步,但还存在病毒颗粒的直接毒性和天然免疫反应问题。迄今基因疗法中唯一与载体有关的死亡,是以大量腺病毒向肝动脉内输注后很快发生的。为了提高腺病毒载体的细胞特异性、安全性和功效,在赋予载体导向性能上已作了很大努力,包括对衣壳蛋白(capsid protein)的遗传修饰和以分开的衔接分子(adapter molecules)连接细胞特异性配基,以防病毒对CAR的依赖。这对肿瘤治疗尤为重要,因为大多数肿瘤都是低CAR水平的。更有效的载体应使所需剂量减低,以减少载体相关的直接毒性。前临床动物模型已证明:导向方法能使感染效能和特异性明显提高。

腺伴随病毒

腺伴随病毒(adeno-associated virus,AAV)是一种非致病性单链DNA病毒。病毒复制需有一辅助病毒共感染,一般是腺病毒,但其他病毒(如疱疹病毒)也有此作用。AAV的优点是无毒性和能达到长期转基因表达。因此主要用于遗传性疾病的治疗。AAV载体无病毒本身基因,只有末端反向重复序列(inverted terminal repeats)和转基因框(transgene cassette)。虽有野型病毒整合到宿主细胞19号染色体的特定位点(在无辅助性腺病毒的情况下),AAV载体的长期表达似为持续性附加体(persistent episomal)形式最为常见,而缺点是可以容纳表达框插入的余地很小(约4 kb)。病毒感染是附着在硫酸乙酰肝素(heparan sulfates)和成纤维细胞生长因子(FGF)受体。近来发现AAV单链基因组能在某些瘤细胞中引起异常"DNA修复",导致细胞编程死亡(凋亡,apoptosis)。这项发现可能会使AAV在癌症基因疗法中获得更广泛的应用。

疱疹病毒载体

疱疹病毒载体(herpesvirus vectors)是双链DNA大病毒,病毒的152 kb基因组中,可由表达框取代的可达44 kb,一个载体中常有几个。这些病毒对神经元组织有天然趋性,临床主要用于治疗脑肿瘤和神经变性类疾病。

慢病毒载体

慢病毒载体(lentiviral vectors)是以HIV修饰得到的反转录病毒载体。一般都有VSVG包被。因此它们感染的细胞范围与常规反转录病毒载体相似。主要优点是能转导基因,并整合到非分裂中细胞。生产时只用某些HIV组分和辅助功能,以防发生重组和生成野型HIV的可能。这类载体用于遗传病的治疗可能很理想,但安全问题仍在评估中,尚未进入临床研究。

其他

开发新的基因发送技术,是一个发展迅速的领域。除上述各种病毒外,另如脊灰病毒、塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、新培斯病毒(Sindbis virus)等,也已进入前临床开发的不同阶段。痘苗(vaccinia)已用于免疫调制(DNA疫苗技术)。利用细胞发送基因也在考虑中。沙门菌用于癌症治疗的临床试验,也已提出。现正开发以经过不同遗传修饰的人类细胞为"细胞载体",这与体外矫治造血细胞的遗传缺陷是截然不同的。

在某些疾病中的应用

重度联合免疫缺陷

由于腺苷脱氢酶(ADA)缺乏所致重度联合免疫缺陷(SCID)是最先拟以基因疗法矫治的疾病。通过体外反转录病毒法向两个病人的自身T细胞发送ADA基因。主要缺陷是基因转移技术无效,但病人对ADA酶补偿的需要在基因转移后还是减低了。以后对另一不同类型SCID(X连锁〈SCID-XI〉)所用体外基因疗法,则是基因疗法第一次获得肯定成功的证明。Fischer及其同事以最优化体外途径,利用反转录病毒载体发送普通细胞因子受体γc-链(SCID-XI时此链突变),为数例婴儿的自身造血干细胞取得有效转导。治疗停止2年后仍保持良好状态。治疗成功是由于有效转导加发送基因赋予的选择性优点。

但是病毒可能激活癌基因的忧虑还是存在的。有一次对 SCID 所作的临床试验，就发生了 T 细胞白血病，当时是把反转录病毒载体插入到 T 细胞白血病连锁的 LMO2 基因。

囊状纤维变性

1990 年代，由于发现囊状纤维变性（cystic fibrosis）的突变基因，即氯通道基因（囊状纤维化跨膜调节蛋白，transmembrane regulator），而临床基因疗法研究亦已开始，使人感到有可能为此症找到根治疗法。现知此中困难比预想的要大得多。虽然只要呼吸道上皮的 5% 获得遗传矫治，就能从整体上纠正氯转运异常，但是就是这样看似有限的目标，都已超过当前人类试验中的基因发送技术。呼吸道上皮缺乏可用 CAR 和 AAV 受体。联合运用病毒与非病毒载体的较新技术，在动物模型中虽已取得一定进展，但对囊状纤维变性患者已受感染的呼吸道有何效益，仍未肯定。

血友病

临床两型血友病（A 与 B）的关系及其致病基因（分别为因子Ⅷ和因子Ⅸ基因）都已有充分认识。只要正常因子水平达到 5% ~10%，即足以防止自发性出血，无需更严密的调控。凝血因子是分泌的，这点也有助于治疗，因此转导细胞的性质不是至关重要的。在体内基因发送至肝和横纹肌都已用过。由于必须进行长期矫治，因此近来的研究集中在应用 AAV 和无肠腺病毒载体上。虽已取得临床收效的初步证据，但对病人以后可能发生抗因子抗体（像应用因子本身那样）而使治疗受到破坏一事，仍不无忧虑。

心肌和末梢缺血

如缺血情况不能进行手术治疗，可以基因疗法促使新血管生成，进入心肌或肢体。直接注射裸质粒 DNA 或腺病毒载体，发送 VEGF 和 FGF 等血管生长因子基因。由于发送的因子极为有效，又是分泌性的，也就是说无需达到高效转导即能如愿，也使这些治疗方法易于施展。现已完成Ⅰ~Ⅱ期研究，从运动耐量提高来看，是有一定效验的。其他可用于血管病的基因疗法如血管成形术后再狭窄和静脉移植时发送具抗增生作用的基因，促使人工移植物内皮化等。

HIV 感染和艾滋病

尽管在抗反转录病毒治疗上已取得进步，但很多病人仍发展为艾滋病（AIDS）。因此考虑以基因为基础的治疗途径是合理的，已就 RAC 推出几项研究，包括以 HIV-1ⅢB 糖蛋白为抗原的 DNA 疫苗疗法。由于 HIV 的抗原性转变（antigenic shift）迅速，因此要产生保护性抗体以对暴露者预防感染是极为困难的。但以现有技术，走细胞免疫的途径似仍可行，此举虽不能防止感染，但可使病毒负荷大为减低，从而也使继续传播的风险大为减少。还有些疗法是发送反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides）或核酶（ribozymes）直接作用于病毒 DNA，或以在体外进行遗传操作的细胞重建 CD4 细胞群。

癌症

由于很多常见癌症的有效疗法仍很贫乏，因此仍须继续探索新的疗法。由于这一原因，加之很多病人也愿意参与治疗试验，因此癌症已成为基因疗法在临床应用的最常见项目。现已有几种以基因为基础的疗法提出，力争扩大疗效，超过最初转导细胞的治疗效果。

遗传免疫调制

现已明确：肿瘤所含突变，不但使细胞生长失去调控，还使细胞蛋白的表达不同于正常组织的表达情况，因而能被免疫系统识别为外来抗原。但是尽管有这些抗原存在，肿瘤一般都不致为免疫系统所清除，此中原委现仍未明了，但可能是多因素促成的，整个癌免疫疗法领域，就是在探索解决这个问题的过程中开拓出来的。现在已有很多基因疗法进入这一领域。像以基因疗法治疗其他获得性疾病一样，这里应用基因疗法的依据，也与要克服蛋白疗法的局限性有关，包括表达持续时间、产物定位、系统性毒性以及生产有关蛋白本身常有的技术困难等问题。所用方法包括发送为肿瘤特异性抗原编码的基因、免疫刺激性细胞因子或二者兼用。体内和体外方法都已试用，后者是通过对 T 细胞（提高杀伤效能）或瘤细胞（提高抗原性）的处置达成的。如果一种疗法理论上具有系统功能，那么这种疗法会引起人们的关注也是不言而

喻的,特别是考虑到癌症死亡大多都是由于病变的播散。虽然临床功效还很有限,但也有少数引人注目的反应是很令人振奋的。

突变代偿

在经过一系列可使细胞生长失控的获得性遗传突变后,即可发生癌瘤。这样的突变可使癌基因激活,或使抗癌基因(肿瘤抑制基因)灭活。因此有人提出直接基因矫治法,类似于单基因遗传病时的情况。但是由于目的只是杀死细胞而不是达到"正常"局面,因此无需使细胞内所有突变完全获得矫治。现已明确:只要矫治一项关键性缺陷(如发送一种正常抑制基因取代已发生突变的基因),即足以诱导细胞死亡。不仅如此,还有数例通过这种疗法已证明能得到一种"旁观效应"(bystander effect),超过最初转导的细胞。发送肿瘤抑制基因现已成为第二位最常用的癌症基因疗法。这些研究大多是发送 P53 肿瘤抑制基因,这是很多肿瘤时发生突变的基因。除了诱导细胞生长停顿和转导细胞凋亡外,发送 P53 基因还与抗血管生成作用相关,抑制胰岛素样生长因子 1。载体本身诱导的局部炎症,亦可通过免疫刺激而使治疗作用更为加强。因此肿瘤抑制基因疗法的功效已超过最初的设想,此中原委则很复杂而且往往是目前尚难阐明的。不过尽管有这些旁观效应,肿瘤抑制基因的临床试验虽说毒性轻微,但其疗效则仍令人失望。在基因发送功效上,仍然存在一些重要的基本问题。

分子化疗

分子化疗(molecular chemotherapy)的理论依据是通过肿瘤表达的酶,使系统应用的无毒性药物前体(prodrugs)转化为毒性对应物,以提高肿瘤内浓度而又不致产生系统性副作用。1 型单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-TK)即其一例,可使相对无毒性的药物前体更昔洛韦(ganciclovir, GCV)磷酸化,GCV 三磷酸进入 DNA,即可干扰多聚酶而促使细胞死亡。GCV 三磷酸能经间隙连接(gap junction)从转导细胞扩散到邻近细胞,而达到旁观效应。其他药物前体转化系统如细菌胞苷脱氨酶(cytosine deaminase)(可使 5-氟胞苷〈5-flurocytidine〉转化为化疗和放射致敏剂 5-氟尿嘧啶〈5-fluorouracil〉)、羧肽酶 G2(carboxypeptidase G2)、嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase)和硝基还原酶(nitroreductase)等。源出人类的酶有脱氧胞苷激酶(deoxycytidine kinase)和细胞色素 P450。

分子化疗数量有限,是由于载体系统应用的杂乱无章。虽然 HSV-TK 系统的作用机制估计能减低对复制细胞的毒性,但并未在前临床研究中得到证明。在动物模型中,腺病毒载体对正常肝细胞的转导引起的死亡率和发病率仍很可观,其次是 TK/GCV 毒性。考虑到腺病毒载体对肝的天然趋性,尤其令人关注。HSV-TK 的人类试验亦已进行,即以腺病毒载体直接注入肿瘤。结果发现:即使在这种情况下,肝转氨酶也有轻度增高,也许是由于注射处有载体逸出,并进入肝脏。另一方面,以向瘤细胞直接注射的方法发送基因,收效甚差。现正探索化疗与放疗联合运用的疗法。开发更有效的肿瘤特异性载体(包括选用对肝作用甚微的肿瘤特异性启动子)、提高旁观效应的作用(如增加间隙连接)以及通过提高导向和感染性以改善转导作用等法,也都在积极试验中。以转导或转录导向法所作前临床研究已证明能使 HSV-TK/GCV 的肝毒性减低,而抗肿瘤作用仍保持良好。

抗血管生成

肿瘤生长须赖新血管的生成,因此应设法抑制肿瘤血管的生成。此法治癌,与直接杀死癌细胞的方法在一些重要方面是不同的。一是扩增效应,即破坏数量有限的血管细胞,可使为数更多的肿瘤细胞死于缺血。其次是此法直接袭击的细胞(即血管细胞)本身并非恶性,因此发生突变的能力和以后对治疗发生抗拒性的能力,也比肿瘤细胞低得多。已经开发出的具特异性抗血管生成作用的药剂如内皮抑素和血管抑素(angiostatin),动物模型证明有效。这些药物现已在人类试验中进行评估。发送这些抗血管生成物的基因,像其他可溶性"显性阴性"(dominant negative)(显性失活的)VEGF 受体(与肿瘤血管上天然受体竞争 VEGF)一样,也已在动物模型中证明有效,但尚未发展到临床试验。以基因为基础的疗法可能有助于克服抗血管生成因子的生产困难,还可使这些物质在肿瘤部位达到很高浓度。

化学保护

应用常规胞毒性化疗药物的困难,不仅是由于它们对瘤细胞作用有限,还由于它们对正常组织特别是对骨髓的毒性。现正设法提高化疗药物的治疗窗口,

即在体外向骨髓细胞发送保护物(如多药抗性〈*MDR*〉基因〈multidrug resistance gene〉),再回输到细胞。目前此法治疗还很有限,因为骨髓细胞的转导效能还很低。因此还须努力提高载体设计。

可复制病毒(“病毒疗法”)

由于向肿瘤发送基因的效能甚差,旁观效应不足,使得癌症的基因疗法作用有限,于是以病毒本身作为治疗药物的观念又被再次提出,并已有数项Ⅰ~Ⅱ期研究见到。这些研究虽然是以不同方法进行的,但迄今都有一共同的论点,即通过对病毒的处置(或减弱),限制其复制和对瘤细胞的毒性,防止对正常细胞的毒性,或寻求已具有这种特点的天然病毒。有关这类天然病毒,已提及的有呼肠病毒(reovirus),新城鸡瘟病毒(Newcastle disease virus),疱疹性口炎病毒,自主性微小病毒(parvovirus)等,选择依据不一,但都着眼于细胞周期调节缺陷是在肿瘤还是正常细胞,如异常干扰素/RAS/PKR 通路信号传导,一般是见于肿瘤的。但是这些关系都还有待澄清。

已有几种改造肿瘤选择性溶瘤病毒方案作过评估。有一种通用方法是利用病毒基因或部分基因的缺失,它们在通常情况下是正常细胞复制所必需的,但瘤细胞则因细胞周期紊乱,缺此亦可复制。首先证明此法可行的是疱疹病毒。一种有核糖核苷酸还原酶基因(ribonucleotide reductase gene)和神经毒性基因(neurovirulence gene)缺失的多突变病毒,已由前临床研究证明选择性复制发生在肿瘤还是正常细胞。它们在多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme)和结肠直肠癌中的应用,已进入Ⅰ~Ⅱ期研究。

现正评估的复制疗法大多是以腺病毒进行的。对腺病毒复制来说,P53 灭活是至关重要的,这是病毒 *E1B-55kd* 基因产物完成的。如无此基因,将因 P53 作用导致细胞凋亡,从而防止有效复制和扩散。但由于很多肿瘤中的 P53 是突变或有功能缺陷的(由于相关基因的突变),因此 P53 无需病毒灭活而有 *E1B-55kd* 缺失的病毒(Addl 1520)则能在这些瘤细胞中复制(当然这里可能还会涉及其他机制)。其他利用 E1 区突变的方法还有阻断正常 RB 通路对病毒抑制的突变(从而使 RB 通路失常的癌细胞复制受限)。这种病毒(AdΔ24)现正处于前临床开发阶段。还有一种可供选用的突变疗法,是把病毒复制所需基因表达置于肿瘤特异性启动子控制下。如一种必需 *E1* 基因在前列腺特异性抗原(PSA)启动子控制下的病毒,应该只在前列腺和前列腺肿瘤细胞中复制。这种疗法和一种利用骨钙素(osteocalcin)启动子的疗法(用于前列腺癌和骨肉瘤)正在Ⅰ~Ⅱ期试验中。

复制因素向临床研究发展,进展迅速,大多数试验都是以 Addl 1520 进行的。试验范围包括头颈鳞状细胞癌(SCCHN),卵巢、胰腺和结肠直肠肿瘤。病毒介入途径有直接肿瘤注射和腹腔注射(经肝动脉和末梢静脉)。接受这项治疗的病人已有 200 例以上。毒性轻微,包括发热和流感样症状,主要见于血管注人后。但临床效果仍令人失望,只有头颈鳞癌(SCCHN)反复注射后收到部分效果。在这项研究中,未发现循环中抗腺病毒抗体水平与治疗功效有何关联,但血管应用的影响尚未充分明确。影响溶瘤效果的情况有肿瘤内纤维化和坏死区、缺乏 CAR 以及宿主免疫系统的最终局限性。

新的临床研究计划是把复制因素与化疗、放疗结合起来。其他对策还有对腺病毒基因组的加工处置,掺入到毒素基因,以及对趋向性的饰变,以提高对肿瘤的感染。开发复制类病毒物质的困难是缺乏很好的动物模型,以检验安全性和疗效。多数研究都是在小鼠中进行前临床评估的。但腺病毒在正常小鼠组织中是不能有效复制的。而肿瘤研究是以人类肿瘤的异种移植在免疫功能障碍小鼠中进行的,因此免疫系统对病毒溶瘤作用的影响基本上都无法评估。病毒在体内复制的定量研究,也须进一步研讨。

今后展望

基因疗法是 20 世纪 90 年代早期开始提出的,它一出现就受到广泛注意,寄予很大希望,要求迅速投入临床,但由于对涉及的基础科学的复杂性认识不足,所作努力大多失败。近 5~7 年来这门科学取得长足进步,主要表现在基因疗法的功效和载体设计方面,而在调节宿主免疫反应(特别是针对病毒性因素)方面,仍有令人关切之处。但是现在已在临床取得重要进展,在少数特定领域如 SCID、血友病、缺血、疫苗和复制剂的癌症疗法等,基因疗法可能已进入治疗主流。当然,要使基因疗法发挥充分潜能,还有很多工作要做。

推荐阅读

Bloomberg P, Smity CE. Gene therapy of monogenic and cardiovascular disorders. Expert Opin Biol Ther, 2003, 3:941 – 949.

复习可以选择基因疗法治疗并已作过这种尝试的疾病,讨论现有载体系统,包括其各自的利弊。

Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID) X1 disease. Science, 2000, 288:669 – 672.

人类重度联合免疫缺陷病的基因疗法,本文是基因疗法成功应用的重要里程碑。

Kay MA, Glorioso JC, Naldini L. Viral vectors for gene therapy: The art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. Nat Med, 2001, 7:33 – 40.

基因疗法的病毒载体:化传染物为治疗载体的艺术。

Kokhler DR, Hitt MM, Hu J. Challenges and strategies for cystic fibrosis lung gene therapy. Mol Ther, 2001, 4:84 – 91.

复习囊状纤维变性的基因疗法,这是人们寄予厚望最早但也面临很大困难的极富挑战性的课题。

(王贤才 译;叶清海 校)



卷 Ⅶ

免疫和炎症原理

第 41 章　天然和调适性免疫系统(325)
第 42 章　主要组织相容性复合体与疾病易感性(339)
第 43 章　免疫性组织损伤的发生机制(348)
第 44 章　炎症和组织修复机制(354)
第 45 章　健康和疾病时的补体(364)

第41章

天然和调适性免疫系统

Jörg J Goronzy
Cornelia M. Weyand

免疫系统的一般原理

免疫系统(immune system)已进化为防御病原微生物和非感染性异物的分子、细胞和器官的复杂网络。除了对宿主的保护作用外,还通过对细胞表面特定分子表达的筛选,调节组织内部稳定性和组织修复。免疫系统的细胞确定和清除已受损伤、死亡和恶性细胞。来自骨髓造血干细胞的免疫细胞,在血液和淋巴中循环,在特化淋巴器官中形成复杂的微结构,几乎浸润到所有组织中。它们在淋巴器官中的解剖结构以及在全身循环、运行和在血液与淋巴组织间迁徙的能力,都是宿主防御的重要成分。

宿主保护主要来自两种类型的免疫,即天然(生而具有)和调适免疫。作为免疫系统的两臂,二者不是彼此独立而是密切关联的。**天然免疫系统**(innate immune system)是比较古老的系统,见于一切脊椎动物,也是各种属中广泛保存的。承担一线防御,以表达蛋白和预存细胞通过立即反应发挥作用。从广义来说,天然免疫包括物理屏障(如上皮层)和化学障碍(如这些表面的抗微生物物质)。如果采用比较窄义的定义,则天然免疫系统是通过各种不同类型细胞如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤(NK)细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞等,提供非特异性保护。各种化学介质如补体系统各成员、急性期反应物(acute phase reactants)、细胞因子(cytokines)等构成的炎症反应,意在防止病原体对组织的入侵。由于反应是即时作出的,因此不可能是高度特异性和调适性机制。由于反应广泛且无特异性,因此同时构成组织损害往往也是不可避免的。天然免疫虽无特异性,却是非常有效的:微生物入侵常能制止,病原体亦被清除。微生物的致病性(pathogenicity),主要即与它抵抗和克服宿主由天然免疫系统构成的一线防护的能力有关。

入侵微生物如能成功地避开宿主的非特异性防御机制,就要由二线防御即**调适免疫**(adaptive immunity)来保护宿主的生存。调适性免疫反应有赖天然免疫的补充和强化,并对入侵者的性质提供重要信息。所谓**调适**是指对微生物挑战的应对能力,也就是**获得性**或**特异性免疫**。调适性免疫系统是高等脊椎动物的特征,在进化过程中它比天然免疫出现晚,有其独特属性,如特异性、多样性、记忆、特化、耐受和自身稳定性等。

免疫特异性有赖于两大细胞类型,即B细胞和T细胞。它们都有能专门识别抗原决定簇(antigenic determinants)、区分小蛋白结构上细微差异的受体。为了应对一切可能的抗原,调适性免疫系统必须具备范围广泛的特异受体。通过对识别结构的克隆分配,可使区分特异性发挥到极致,每个T细胞和B细胞都能表达一种独特的受体。

调适性免疫系统的多样性不是遗传来的,而是后天获得的,即**淋巴细胞(受体)谱**(lymphocyte repertoire),估计能识别 $10^9 \sim 10^{11}$ 种抗原结构。识别抗原时,调适性免疫系统与回应抗原作出克隆扩增的细胞进行反应。这些抗原特异性细胞数量增加,并已获得新的功能特征。由于对抗原产生的记忆,再次遭遇同样抗原的挑衅时,就能作出更快、更有效的反应。特异性和记忆性是对复发及持续性感染保持高度反应性的先决条件,也是免疫接种的基础。特异性免疫系统调适作用的另一例证,是对不同类别微生物(如寄生虫或是病毒)感染作出的特化反应。特化(specialization)是免疫反应演化过程中的分化产物,即针对特定微生物挑战,选择出最适合的效应物生成途径。

根据入侵微生物产生免疫性，也会不可避免地存在对自身抗原作出反应的风险。为了防止伤及宿主自身，调适性免疫系统必须区分自体和非自体。对自身无反应性是主动获致的，并由统称为**自体耐受性**(self-tolerance)的几种机制保持下来。宿主对自体和非自体的区分是因人制宜的，涉及个人一套自体反应受体的选择。因此自体和非自体区分不能世代传承，也不存在进化压力。与此相反，天然免疫依赖的遗传编程识别结构，是专对外来抗原作出反应的。进化过程中对受体的选择，要求受体识别病原体而不是自身潜在的抗原，应能防止自身免疫的发生。通常认为自身免疫系统衰竭可使发生自身免疫病的可能性大为提高。

由于具有巨大的多样性和特异性特点，调适性免疫系统本身即有对反应的自限性和重建自身稳定性的能力。这对防止免疫过度和为淋巴细胞的出现提供空间都是非常重要的(新的特异性免疫反应须有淋巴细胞参与)。

虽然天然免疫系统是比较古老的，调适性免疫系统在种系发生上较迟，淋巴器官形成则是最近的进化产物。在淋巴组织高度特化的微环境中，免疫系统的两臂亲密互动，有效协作，提高和调适免疫反应。进化过程中最先检出的淋巴组织是肠相关淋巴组织。更正规的继发性淋巴器官如脾、胸腺和淋巴结等，则是高等脊椎动物才有的。

白细胞迁移和定居

细胞组分移动是天然和调适性免疫的基础。细胞以黏附(adherence)和激活的多步骤过程，定居组织损伤处或进入淋巴器官。淋巴细胞最初是在活化的内皮细胞上运行，激活趋化因子(chemokine)受体，提高其黏附性，最后跨越趋化因子梯度从内皮层迁徙出来。蛋白中的选择蛋白族(selectin family)介导白细胞迁徙的最初步骤。选择蛋白有一凝集素结构域(lectin domain)，与糖类配基结合。L-选择蛋白几见于所有淋巴细胞；P-选择蛋白和E-选择蛋白表达在活化内皮细胞上；P-选择蛋白还储存在血小板中。选择蛋白捕获漂浮的白细胞，启动它们在活化内皮细胞上附着和运转。而要把附着和运转化为紧密的黏附，必须趋化因子、趋化因子受体和整联蛋白(integrins)协同作用。整联蛋白是很多不同α链和β链形成的杂二聚体(heterodimers)，不同的细胞亚类都有不同α-β组合表达。整联蛋白只有活化后才能与内皮细胞上的配基相互作用。活化涉及β链胞质结构域的修饰，引起胞外域的结构性改变。此过程称为**由内及外的信号传递**(inside-out signaling)。整联蛋白活化，可由与白细胞结合的趋化因子介导。定居的最后一步是跨越内皮细胞，附着牢靠的白细胞经内皮细胞单层和基底膜迁徙出来。白细胞须由内皮细胞接触处释出，并向组织迁徙。控制此过程的分子成分现仍未详。

天然免疫系统

天然免疫系统的激活

中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬或单核细胞、树突细胞(dendritic cells)和NK细胞都是天然免疫系统的细胞成分。这些细胞依靠不同的可溶因子如血清和组织蛋白等，产生非特异性免疫反应。特别重要的是补体系统(complement system)，它们是一组血浆酶和调节蛋白，通过可控和系统性级联反应由灭活的酶原转化为活性酶(第45章)。天然免疫系统的细胞以其不同受体，感知感染、细胞损害和组织完整性面临的威胁，并以一套激活程序作出回应。它们有补体因子的表面受体。当它们通过免疫球蛋白Fc受体与抗体分子结合时即被激活。最后表达模式识别受体(pattern recognition receptors)，就是识别微生物入侵的工具。除了对可溶因子作出反应外，天然免疫系统还能通过对细胞表面分子的调查，筛检细胞完整性。对膜分子的识别，一般是为天然免疫系统的组成性活化细胞发出抑制性信号。失去组织上的这些膜分子，即可消除抑制，发挥保护性效应器功能。

模式识别受体的激活

天然免疫系统的策略是侧重于很多类别微生物保存的少数高度保守性结构。现在估计它是以一个数百受体结构来鉴定入侵微生物。但是这套受体还不足以涵盖感染性抗原的全部。天然免疫反应是作用于各类病原体的共同结构，也是它们生存和致病必需的结构。天然免疫系统作用的决定簇，是只由微生物而不会为宿主表达的，故不致发生自身免疫性损伤。模式识别受体(PRR)识别的结构即**病原体相关性分子模式**(pathogen-associated molecular patterns)。细菌脂多糖、肽聚糖、甘露果糖(mannas)、细菌DNA、

双链 RNA 和葡聚糖等,都是病原体相关性分子模式(PAMP)的例证。

PAMP 结合受体家族都有共同的结构特征。如富亮氨酸重复域、钙依赖性凝集素域、清除-受体蛋白域(scavenger-receptor protein domains)等,它们是以几种不同途径来鉴定微生物目标的。可以分泌出来起调理素(opsonins)作用,这类受体中最为人熟知的是与微生物糖类结合并使补体活化凝集素途径激活的甘露果糖结合性凝集素。另一功能类别的 PRR 在吞噬细胞表面表达,以利胞吞(endocytosis)的进行。巨噬细胞甘露糖受体和巨噬细胞清除受体是最为人熟知的例证。这些受体都是清除循环中微生物所必需的。第三类 PRR 控制细胞活化(图 41-1),最重要的成员是 Toll 样受体(Toll-like receptors),最初是从果蝇中发现的,从哺乳类动物中,至少已鉴定到10 种 Toll 样受体。作用是调节很多炎症性细胞因子和细胞表面分子的表达。此族受体的突出代表有 Toll 样受体 4(连同其他细胞表面分子一起,与细菌多糖结合),Toll 样受体 2(识别细菌肽聚糖和脂蛋白)和 Toll 样受体 9(与细菌 DNA 基序结合)。

天然免疫系统所用 PRR,与调适性免疫系统产生的抗原特异性受体是根本不同的。天然免疫系统受体在种系中编码,并在进化压力下。它们共同拥有很多不同的效应细胞,包括巨噬细胞和树突细胞,不是克隆配置的(即不同类型细胞表现为同一特异性)。此外,它们不能识别自身,因此不会对宿主构成危险。

主要组织相容性复合物 I 类识别受体的调节

PRR 支配某些类型细胞在某些情况下的活化。

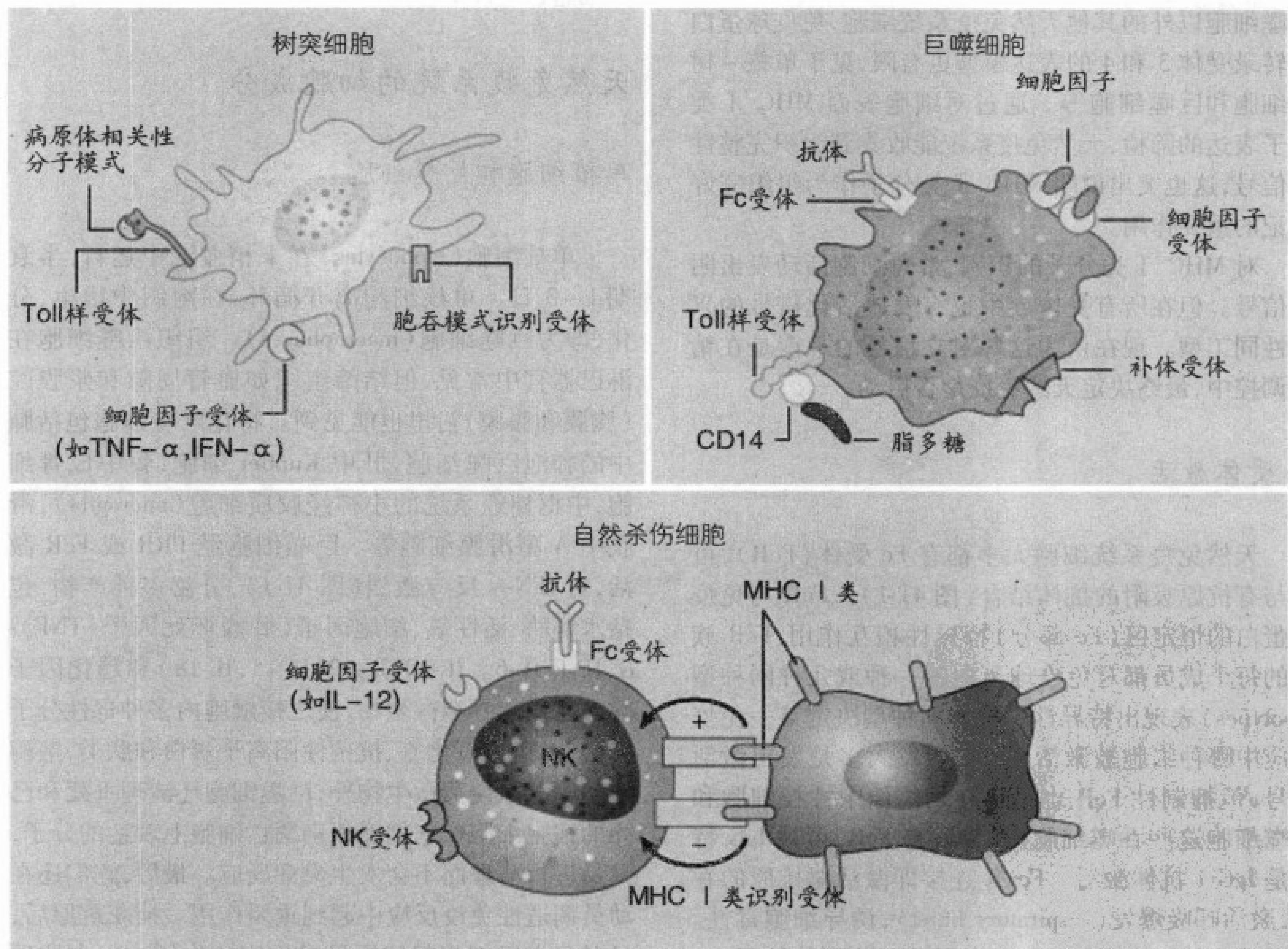


图 41-1 天然免疫系统的激活途径。天然免疫系统的细胞识别微生物和由感染及癌症造成的组织损害。树突细胞和单核-巨噬细胞利用多种受体,感知病原体组分,常为很多类别微生物共有的细菌分子,并对细胞因子和受伤细胞释出的内源性刺激物作出反应。与补体因子结合,也能激起细胞活化。自然杀伤(NK)细胞对主要组织相容性复合体(MHC)I 类分子的自我识别,可以发出阳性或阴性信号。如果靶细胞表面没有 MHC I 类分子,就会激活 NK 细胞,杀死靶物。

天然免疫系统的其他细胞要抑制恢复后，才能进入活化周期。组成性活化细胞抑制信号丧失，对NK细胞特别重要。NK细胞总是处于蓄势待发的攻击状态，但又接受能识别主要组织相容性复合体(MHC) Ⅰ类及MHC Ⅰ类样分子的抑制性受体的调控。由于发现NK细胞能杀死无MHC Ⅰ类分子的靶细胞，才有**自我迷失说**(missing-self hypothesis)提出。免疫细胞接受识别自我决定簇调控的原则，现已成为免疫系统的基本理论。除NK细胞外，天然免疫系统和调适系统的其他细胞也都运用这条原则。阴性信号的发出，似与对MHC Ⅰ类分子的识别密切相关。

现已发现3种不同类型的MHC Ⅰ类识别受体。C型凝集素受体(主要在NK细胞上表达)识别HLA-E。杀伤细胞免疫球蛋白样受体对HLA-C为特异性，对HLA-A和HLA-B的特异性较差。免疫球蛋白样转录受体主要发现在除NK细胞、单核细胞、树突细胞和巨噬细胞以外的其他天然免疫系统细胞，免疫球蛋白样转录受体3和4的表达模型更有限，见于单核－树突细胞和巨噬细胞等。通过对细胞表面MHC Ⅰ类分子表达的筛检，天然免疫系统能收集到组织完整性的信号，这也突出说明MHC Ⅰ类分子作为组织完好标记的重要作用。

对MHC Ⅰ类分子的识别，常对细胞活动发出阴性信号。但在所有受体族中也有发放活化信号的兴奋性同工型。现在认为这些对立信号的平衡是在精密调控中，最终决定天然免疫是否启动。

Fc受体激活

天然免疫系统细胞大多都有Fc受体(FcR)，可以与有抗原吸附的抗体结合(图41-1)。FcR与免疫球蛋白的恒定区(Fc部分)特异性相互作用，FcR族中的每个成员都对免疫球蛋白的一种或几种同种型(isotypes)表现出特异性。抗体同种型决定某一免疫反应中哪种细胞被激活。FcR触发大多是发出激活信号，但抑制性FcR也是存在的。像中性粒细胞和巨噬细胞这些吞噬细胞，都装备有FcR，可被IgG特别是IgG 1抗体激活。FcγR连接即激活对抗原的吞噬，激活呼吸爆发(respiratory burst)，诱导细胞毒性。对嗜酸性粒细胞FcγR主要作用是调节颗粒的释出。对NK细胞则是启动抗体依赖性、细胞介导性胞毒作用。在此过程中，NK细胞的胞溶作用是由IgG 1或IgG 3包被的靶细胞结合激活的。肥大细胞、嗜碱性粒细胞和活化嗜酸性粒细胞上的FcR，都为IgE特异性。与其他FcR不同，它们与单体性抗体分子的结合亲和性极高。组成性细胞表面结合的IgE交联(cross-linking)，诱导细胞活化和胞质颗粒的释出。

细胞因子的激活

天然免疫系统细胞一般对细胞因子作用皆极敏感。细胞因子是很多组织产生的可溶性低分子量糖蛋白，是在细胞间传递信息的化学信使，调节效应细胞分化和免疫反应，在天然免疫系统内，细胞因子介导的信号对细胞活化至关重要。由NK细胞产生的干扰素(IFN)-γ就是一个重要例证，它是巨噬细胞最强劲的激活剂；巨噬细胞和树突细胞产生的白介素(IL)-15和IL-12，调节NK细胞活力和增生；而损伤时非免疫细胞产生的IFN-α则能激活NK细胞和树突细胞(图41-1)。

天然免疫系统的细胞成分

单核细胞和巨噬细胞

单核细胞(monocytes)在末梢血液中运行，半衰期1～3日。单核细胞离开循环，在组织中增生、分化，即为巨噬细胞(macrophages)。组织巨噬细胞在淋巴器官中常见，但结缔组织如血管周隙和浆膜腔(胸膜和腹膜)衬里也能见到。特化巨噬细胞包括肺中的肺泡巨噬细胞，肝中Kupffer细胞，骨中成骨细胞，中枢神经系统的小神经胶质细胞(microglia)，滑膜中A型滑膜细胞等。巨噬细胞经PRR或FcR激活，对IFN-γ反应激烈(图41-1)，分泌多种产物，包括水解酶、活性氧、细胞因子(肿瘤坏死因子〈TNF〉-α，IL-1，IL-6。IL-10，IL-12，IL-15，IL-18)和趋化因子等。它们能吞噬微生物，使之接触胞内多种毒性分子如活性氧、一氧化氮、抗菌性阳离子蛋白和肽类，溶酶体酶等。除侵袭微生物外，巨噬细胞还清理垂死和已死的宿主细胞。它们能识别凋亡细胞上表达的分子，只是进行清理而不会发生炎症反应。最后，它们还在动员调适性免疫反应中起到重要作用。捕获抗原后，又对T淋巴细胞起抗原呈递细胞的作用。但在这项功能上，巨噬细胞不如树突细胞重要。作为释出IFN-γ的T细胞伙伴，还能介导效应细胞功能，参与组织修复，并通过释出细胞因子、趋化因子和生长因子，协调免疫反应。

树突细胞或朗格汉斯细胞

树突细胞(dendritic cells)是联系天然免疫系统与调适免疫系统的主要细胞型,主要作用是向T细胞呈递抗原。它们是促使原态T细胞(naive-T cells)活化启动调适性免疫反应的唯一细胞型。树突细胞来自淋巴细胞和髓细胞系。定居在皮肤里和黏膜表面下的树突细胞即**朗格汉斯细胞**。它们经常吞噬和消化细胞外分子,但一般并不以足够密度展示这些分子以激活T细胞。接受兴奋性信号后,它们就转化为高效抗原呈递细胞。激活信号可以来自PAMP,对损伤和分泌性介质如TNF-α、IFN-α、热休克蛋白(heat-shock proteins)等反应的宿主细胞,也能发出激活信号(图41-1)。树突细胞激活,改变它对趋化因子受体的表达,并从局部组织向淋巴结迁移。与此平行的是,它们还开始在细胞表面表达辅助分子,这是T细胞活化所必需的。当它们到达淋巴结的T细胞区时,即与来自吞噬和消化抗原的肽类显示MHC/肽复合体。通过表面高度表达的MHC和辅助分子,树突细胞使抗原呈递和T细胞引导过程优化(图41-2)。

自然杀伤细胞

现在认为自然杀伤(NK)细胞是病毒感染和其他

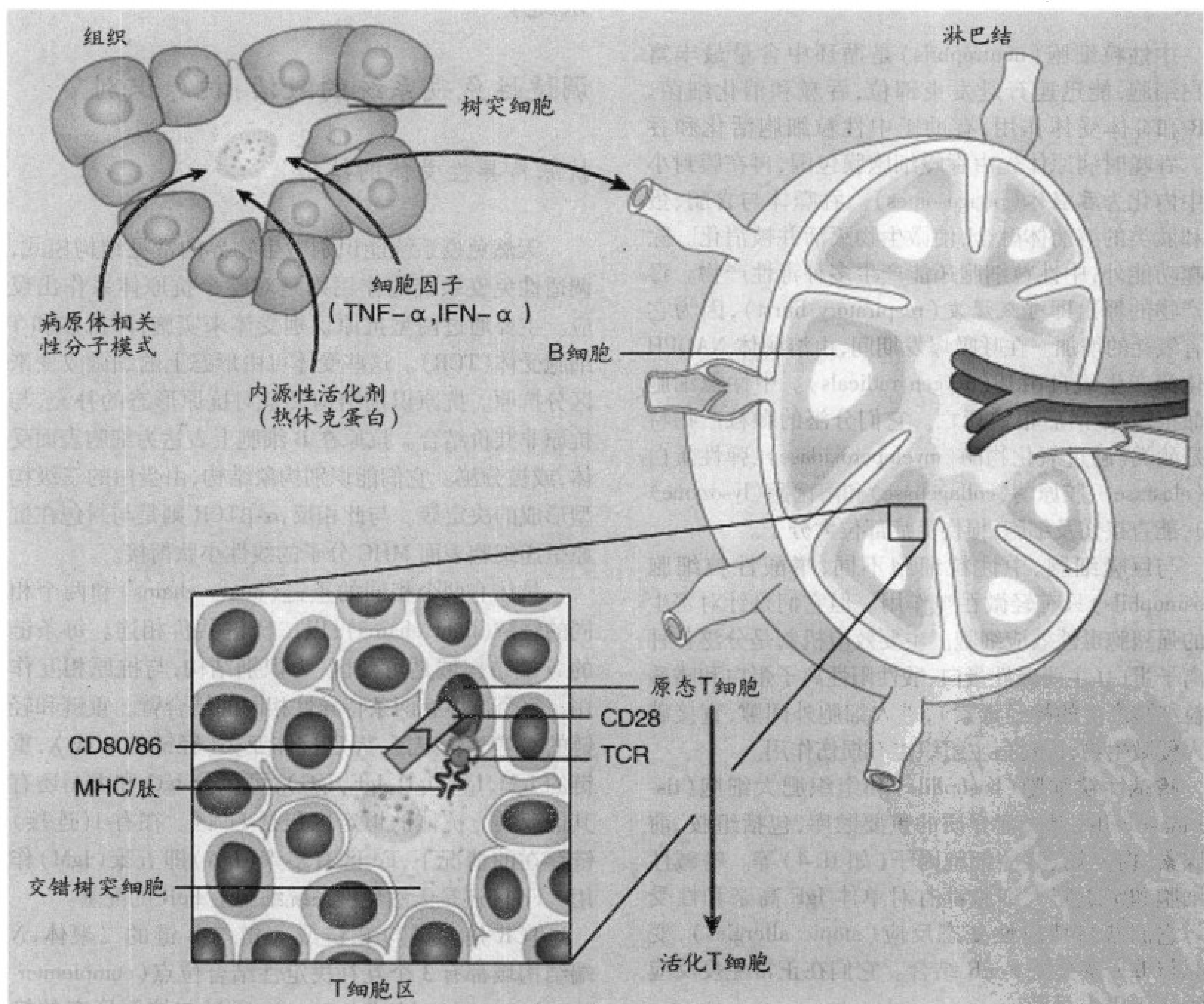


图41-2 天然和调适免疫系统界面。树突细胞在组织中,在此识别和吞噬抗原。如又接受某种活化信号(如与病原体相关性分子模式或细胞因子结合),即进入淋巴管到达局部淋巴结。与此同时,还成熟为有效抗原呈递细胞,表面表达高水平主要组织相容性复合体和共同刺激分子。在T细胞区树突细胞向致敏原态T细胞呈示吞噬的抗原。树突细胞就是通过捕获的转运抗原,引发原态T细胞,整合天然与调适免疫反应的。

细胞内病原体的一线防御，与调适性免疫反应同时发生。NK 细胞可因巨噬细胞和树突细胞释出的细胞因子而致敏(sensitized)，作用即分泌细胞因子主要是 IFN-γ，促使巨噬细胞和其他细胞活化。还为杀死被病毒感染的细胞作好准备。NK 细胞通过注入成孔酶(pore-forming enzymes)和粒酶(granzymes)诱导靶细胞凋亡(apoptosis)。NK 生物学上引人瞩目的特征之一是当靶细胞上 MHC Ⅰ类分子丧失时，对这些淋巴细胞的激活(图 41-1)。有人认为 NK 细胞在肿瘤监视上能起重要作用，因为它能杀死对调适性免疫反应不再易感的 MHC Ⅰ类分子缺失的肿瘤细胞。

中性、嗜酸性和嗜碱性粒细胞

中性粒细胞(neutrophils)是循环中含量最丰富的白细胞，能迅速奔赴发炎部位，吞噬和消化细菌。FcR 和补体受体作用，有助于中性粒细胞活化和吞噬。吞噬时病原体先由吞噬细胞膜包围，再在膜封小泡中内化为**吞噬体**(phagosomes)。吞噬体与含酶、蛋白和肽类的溶酶体融合，使微生物灭活并被消化。除吞噬功能外，中性粒细胞还能产生多种毒性产物。毒性产物的释出即**呼吸爆发**(respiratory burst)，因为它伴有氧耗的增加。在呼吸爆发期间，由溶酶体 NADPH 氧化酶产生氧自由基(oxygen radicals)。中性粒细胞寿命很短，激活后很快死亡。它们分泌的颗粒产物特别是酶类(髓过氧化物酶〈myeloperoxidase〉、弹性蛋白酶〈elastase〉、胶原酶〈collagenase〉和溶菌酶〈lysozyme〉等)，能直接伤及细胞，损伤炎症部位大分子。

与巨噬细胞、中性粒细胞不同，嗜酸性粒细胞(eosinophils)只有轻微吞噬作用。但它们是针对寄生虫的强烈胞毒性效应细胞。主要效应机制是分泌各种阳离子蛋白(主要碱性蛋白、酸性阳性离子蛋白和嗜酸性粒细胞产生的神经毒素)，进入细胞外间隙，直接破坏入侵微生物，但对宿主组织也有损伤作用。

嗜碱性粒细胞(basophils)和组织肥大细胞(tissue mast cells)是炎症介质的重要贮库，包括组胺、前列腺素、白三烯、某些细胞因子(如 IL-4)等。嗜碱性粒细胞和组织肥大细胞都有对单体 IgE 高亲和性受体。它们参与特应性变态反应(atopic allergies)，变应原与 IgE 及交联 FcεR 结合。它们在正常免疫反应时的作用仍未尽悉。

天然防御时的可溶因子

天然免疫系统细胞的效应功能，还从很多循环蛋白得到补充。其中补体系统的作用尤为重要，在微生物识别和细胞效应物功能的链接上居于关键地位。在血浆中循环的甘露糖结合性凝集素起调理素作用，参与补体通路的活化。作为急性期蛋白的 C 反应蛋白(C-reactive protein)，通过与细菌磷脂的结合而参与调理化(opsonization)。此外，没有细胞因子能调节白细胞的征集和激活，天然免疫系统也是无能为力的(表 41-1)。天然免疫系统的细胞不但是这些细胞因子的生产者，还是它们的作用靶。

调适性免疫系统(获得性或继承性免疫系统)

调适性免疫系统的激活：抗原识别

抗原特异性受体的结构

天然免疫系统能识别微生物界的常见结构模式，调适性免疫系统的作用则是对整个抗原体系作出反应。主要通过两型抗原识别受体来实施，即抗体和 T 细胞受体(TCR)。这些受体可由形态上的细微改变来区分抗原。抗原识别结构又是对抗原形态的补充，与抗原非共价结合。抗原在 B 细胞上表达为细胞表面受体，或被分泌。它们能识别构象结构，由蛋白的三级构型形成的决定簇。与此相反，α-βTCR 则是与封包在抗原呈递细胞表面 MHC 分子的线性小肽衔接。

抗体有两个相同的重链(heavy chains)和两个相同的轻链(light chains)，以二硫键共价相连。每条链的 N 端结构域是可变区，为识别结构，与抗原相互作用。每个抗体有两条特异性相同的结合臂。重链和轻链的 C 端为恒定区，界定抗体亚类(轻链的 κ 或 λ，重链的 IgM，IgA，IgD，IgE，IgG)，可区分 IgG 和 IgA 还有其他亚类。抗体的恒定区包括 Fc 区。在有 J(连接)链存在的情况下，Fc 区有多聚(IgA)即五聚(IgM)作用。Fc 区还是天然免疫系统细胞上 FcR 的配基。

TCR 是 α 链与 β 链或 γ 链与 δ 链的二聚体，N 端结构域都有 3 个互补决定性结合位点(complementary-determining binding sites)，通过与抗原形态的接触，界定特异性。就 MHC 分子而言，α-βTCR 专门识别分子中的肽片段。γ-δTCR 可变性较大，就 MHC 类分子而言，能识别某些糖脂抗原，甚至未经处理的抗原，作用类似抗体。抗体和 TCR 种类之多，几难想象，

表 41-1

细胞因子及其功能

细胞因子	主产细胞	主要作用
血细胞生成素族		
IL-2	T 细胞	T 细胞、B 细胞和 NK 细胞增生
IL-3	T 细胞	早期血细胞生成
IL-4	T 细胞,肥大细胞	B 细胞活化,IgE 转换,TH 1 细胞抑制
IL-5	T 细胞,肥大细胞	嗜酸性粒细胞的生长和分化
IL-6	巨噬细胞,内皮细胞	T 细胞和 B 细胞生长、分化,诱导急性期蛋白
IL-7	骨髓,胸腺上皮	前 B 和前 T 细胞生长
IL-9	T 细胞	刺激肥大细胞和 TH 2 细胞
IL-11	基质纤维细胞	血细胞生成
IL-13	T 细胞	B 细胞生长和分化,抑制 TH 1 细胞和巨噬细胞
G-CSF	成纤维细胞和单核细胞	中性粒细胞的发育和分化
IL-15	非 T 细胞	T 细胞和 NK 细胞的生长
GM-CSF	巨噬细胞,T 细胞	髓单核细胞的生长和分化
干扰素族		
IFN-γ	T 细胞,NK 细胞	巨噬细胞活化,增加 MHC 分子表达,Ig 类转换,TH 2 细胞抑制
IFN-γ	白细胞	抗病毒,增加 MHC Ⅰ类表达
IFN-γ	成纤维细胞	抗病毒,增加 MHC Ⅰ类表达
TNF 族		
TNF-α	巨噬细胞,NK 细胞,T 细胞	诱导促炎性细胞因子,内皮细胞活化,细胞凋亡
TNF-β(TL-a)	T 细胞,B 细胞	细胞死亡,内皮细胞活化,淋巴器官发育
LT-β	T 细胞,B 细胞	细胞死亡,淋巴器官发育
其他		
TGF-β	单核细胞,T 细胞	抗炎,抑制细胞生长,诱导 IgA 分泌
IL-1α,IL-1β	巨噬细胞,内皮细胞	急性期反应,巨噬细胞和中性粒细胞迁徙
IL-10,IL-1β	T 细胞,巨噬细胞	抑制巨噬细胞功能
IL-12	巨噬细胞,树突细胞	NK 细胞活化,TH 1 细胞分化
IL-16	T 细胞,肥大细胞,嗜酸性粒细胞	CD4 T 细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞的趋化剂
IL-17	CD4 记忆细胞	上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞产生的细胞因子
IL-18	巨噬细胞	T 细胞和 NK 细胞产生 IFN-γ

G-CSF = 粒细胞集落刺激因子;GM-CSF = 粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子;IFN = 干扰素;IL = 白(细胞)介素;LT = 白(细胞)三烯;MHC = 主要组织相容性复合体;NK = 自然杀伤(细胞);TGF = 转化生长因子。

估计约有 10^{15}种不同组合。这样巨大的多样性是不能遗传编码的,只能获得。构成这样庞大多样性的基础是不到 400 个基因,通过重组和修饰得到。免疫球蛋白重链是由 14 号染色体上编码的 4 个基因节段,即可变、多变、连接和恒定等区基因节段。而 TCR β 链和 δ 链又是由 TCR 基因的可变、多变、连接和恒定区节段重组装配的。TCR α 链和 γ 链没有多变区节段,因此是由 3 个基因节段构成的。在抗体或 TCR 重排期间,基因节段被核酸酶切断,在 DNA 水平剪接,形成各受体基因的线样编码单位。通过几种不同的组合机制,就能产生具有庞大多样性的受体。首先,基因组包含多种形式的基因节段,每一受体或抗体则是利用这些基因节段的不同组合。其次,剪接过程不是很精确的,因此会在可变/多变、多变/连接或可变/连接的接合区出现核苷酸变异。这些不准确性即可导致移码(frame shifts),形成完全不同的氨基酸序列。最后,通过一种脱氧核苷基转移酶在交接区随机插入核苷酸。

重组时 TCR 节段仍保持不变。但这条规律不能用于免疫球蛋白,因为它能进行编辑。免疫球蛋白编辑可以包括整个可变区的取代(受体编辑);免疫反应时的类别切换,可变(多变或连接单位)可与不同的恒定区基因组合;也可能是体细胞高变(somatic hypermutation),即免疫反应时互补决定区发生的突变。

抗原处理

T细胞不能识别天然抗原,但能识别MHC Ⅰ类

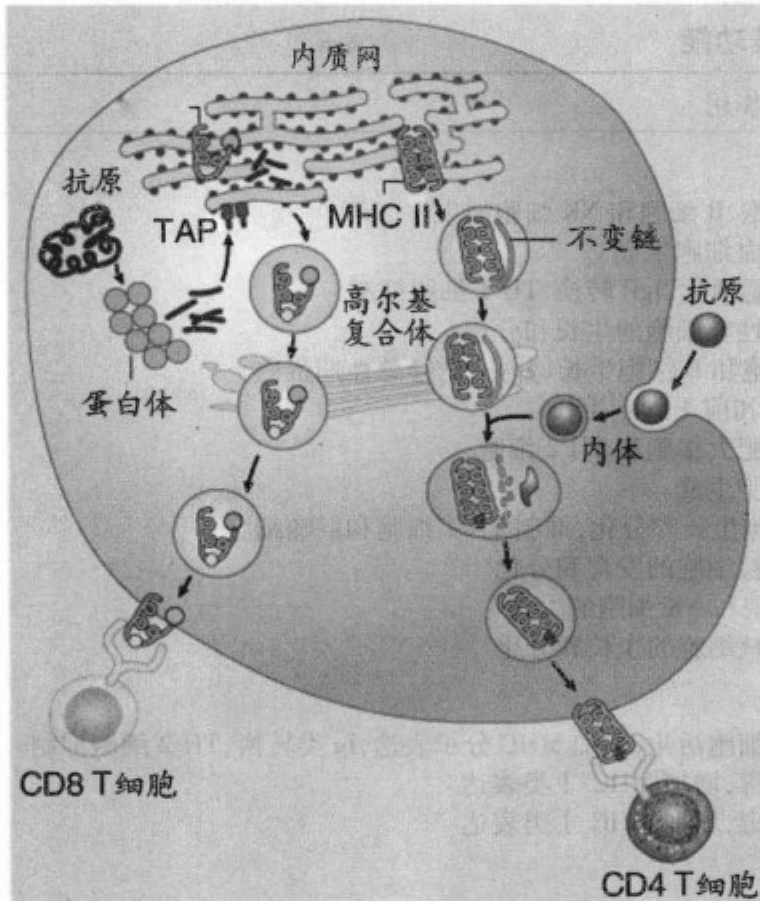


图 41-3 抗体处理和向主要组织相容性复合体(MHC)分子发送的途径。胞质蛋白经蛋白体降解为肽碎片,由特化肽转运蛋白(TAP)送入内质网。肽与 MHC Ⅰ类分子结合后,MHC/肽复合物即由内质网释出,由 Golgi 器送达细胞表面。MHC/肽复合物是 CD8 T 细胞的 T 细胞受体(TCR)的配基。细胞外的外源抗原被摄入胞内小泡即内体。随着内体中 pH 的逐渐减低,蛋白酶即被激活而使抗原消化为肽片段。抗原肽与含 MHC Ⅱ类分子的小泡融合后,即被置于抗原结合沟。载物 MHC Ⅱ类分子/肽复合物被转运至细胞表面,在此被 CD4 T 细胞的 TCR 识别。

或Ⅱ类分子的肽片段。两类 MHC 分子都被两种不同亚类的 T 细胞用作限制元件。CD4 T 细胞能识别包埋在 MHC Ⅱ类分子中的抗原肽。而 CD8 T 细胞则为与 MHC Ⅰ类络合的肽类。MHC Ⅱ类分子一般都只在特化的抗原呈递细胞上表达。如树突细胞、单核细胞、巨噬细胞、B 细胞等。与 MHC Ⅱ类分子结合的肽类,来自细胞外抗原,它们被捕获、内化进入内体(endosomes),再经蛋白酶(主要如组织蛋白酶〈cathepsin〉)消化。细胞内蛋白及膜蛋白偶亦逸入此途。MHC Ⅱ类分子连同一种名为**不变链**(invariant chain)的蛋白,是在内质网中组装的(图 41-3)。分子被转移到内体,不变链在此由肽结合裂隙中脱下,故能与来自细胞外蛋白的肽类接触。MHC Ⅱ类分子经 10~30个氨基酸构成的肽稳定,即可在细胞表面显示,从而为 CD4 T 细胞识别。

MHC Ⅰ类相关肽是蛋白体(proteosome)在胞质内生成的,蛋白体是一种大型多蛋白酶复合体(图 41-3)。特化转运蛋白即**与抗原处理蛋白相关的转运蛋白**(transporter associated with antigen processing proteins),促成从胞质溶胶(cytosol)向内质网的转移。在此肽与新形成的 MHC Ⅰ类分子结合,并被转移到细胞表面,而被抗原特异性 CD8 T 细胞所识别。

抗原处理途径的性质,决定免疫反应事件的顺序。细胞外抗原一般是进入内体库,同 MHC Ⅱ类分子一起,刺激 CD4 T 细胞。就 MHC Ⅰ类分子而言,胞质溶胶中的抗原(包括来自细胞内感染因素的抗原)是降解而被展示的。

调适性免疫系统的细胞成分

T 细胞

T 细胞的发育

T 细胞来自胎儿肝脏或骨髓中造血干细胞。已定型向 T 细胞发育的前体细胞,接种到胸腺,以后 T 细胞成熟的各期发育都在此进行(图 41-4)。前 T 细胞表达重组酶活化基因(recombinase activating genes)和末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase),故能重组 TCR 基因。TCR 的 β 链首先重排,并与前 TCR α 链一起表达。未成熟 TCR 复合体的信号抑制第二次 β 链等位基因的重排,诱导 CD4 和 CD8 分子的增生和表达。以后 TCR α 链重组,细胞表面出现低水平 TCR。T 细胞在此经历很多分化和选择阶段,并接受胸腺微环境特别是胸腺上皮细胞、巨噬细胞和树突细胞的调节。以后它们迁入髓部,并在皮髓交接部遭遇树突细胞和巨噬细胞。胸腺基质细胞分泌淋巴细胞生成性生长因子(lymphopoietic growth factors)如 IL-7 以调节 T 细胞增生。TCR 与上皮细胞和树突细胞(巨噬细胞)上表达的 MHC 分子相互作用,决定胸腺细胞(thymocyte)的命运。TCR 对胸腺上皮细胞上肽/MHC 复合体识别的低亲和性,造成正选择(positive selection)。正是识别活动从凋亡边缘挽救细胞,保证只有具有功能受体的 T 细胞得以幸存。胸腺细胞表达的受体如不适合任何 MHC 抗原复合物,就被疏漏而夭亡。TCR 与肽/MHC 复合物间高亲和性相互作用,则是诱导识别性 T 细胞进入编程死亡(凋亡)。通过这种负选择过程,消除对自身抗原具特异性的 T 细胞,也是对很多自身抗原具有中枢性耐受的由来。估计约1%胸腺

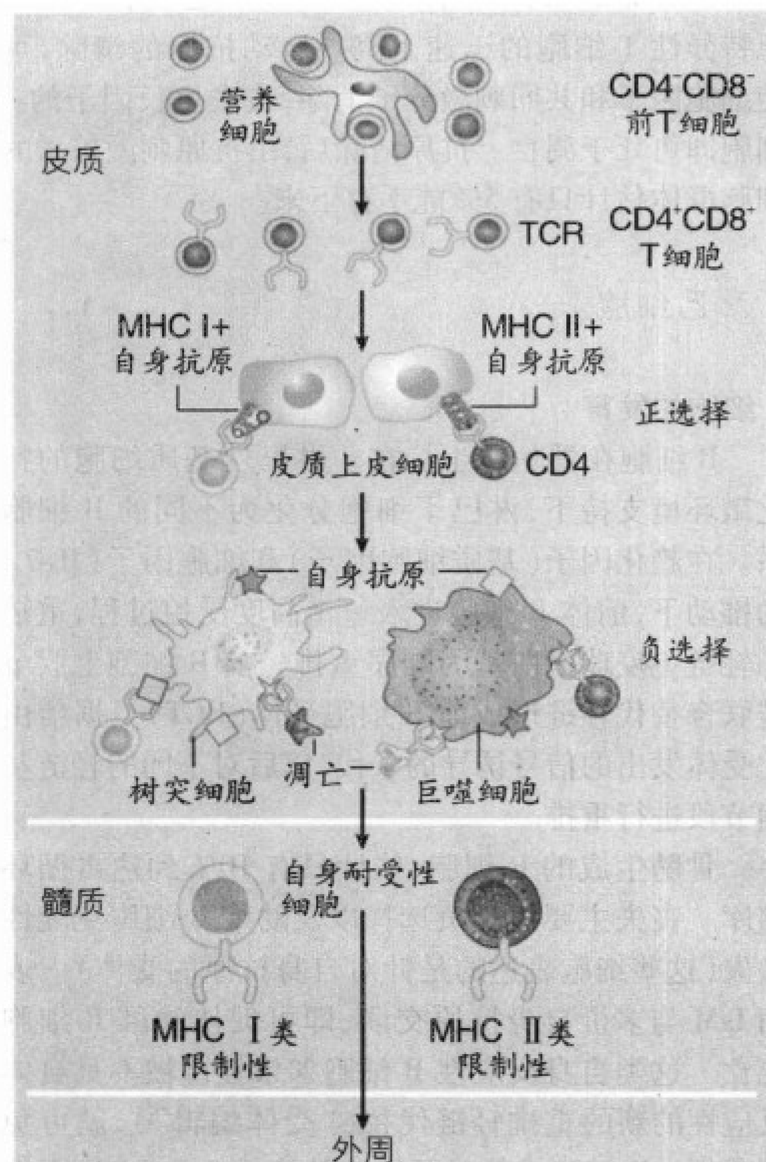


图41-4 T细胞在胸腺内成熟。已定型为T细胞系的前体细胞到达胸腺,开始对其T细胞受体基因进行重排。未成熟T细胞的受体与自身即皮质上皮细胞上的主要组织相容性复合体(MHC)结合,接受存活信号(正选择)。在皮髓交界处,存活的T细胞探查到由树突细胞和巨噬细胞呈递的自身-抗原,反应强烈的T细胞则由凋亡(细胞编程死亡)而消失(负选择)。释入外周的T细胞对自身已有耐受性,并能在自身-MHC情况下识别外来抗原。

细胞能经历严峻的选择过程而幸存下来。在进行选择的同时,T细胞继续分化,细胞表面分子也在有序表达。表达CD4和CD8分子的胸腺细胞发育为单阳性$CD4^+$辅助性T细胞和CD8胞毒性T细胞,前者已经MHC Ⅱ类复合体的选择,后者只限MHC Ⅰ类复合体。

T细胞刺激和辅助分子

T细胞活化是从TCR复合体识别抗原呈递细胞表面的适当MHC分子中的抗原肽开始起动的。T细胞对抗原的识别,引起增生和分化,激起不同的效应功能。但只是刺激TCR还是不够的,尚须T细胞上辅助分子及其在抗原呈递细胞上配基的互动为助。现已发现一系列辅助分子。CD4和CD8共同受体(coreceptors)与MHC Ⅱ类、Ⅰ类分子相互作用,通过TCR支持活化信号。黏着分子(adhesion molecules)(整联蛋白,integrins)使T细胞和抗原呈递细胞间相互作用稳定下来。最后特化共同刺激分子(specialized costimulatory molecules)又在TCR信号之外,发出另一信号。没有这样的第二信号,T细胞就会进入编程死亡(凋亡,apoptosis),或不再具有反应性。

最为人熟知也是研究最多的T细胞上表达的共同刺激分子,是与活化抗原呈递细胞上表达的CD80/CD86配基结合的CD28分子。效应性T细胞上很多活化标志的表达,特别是IL-2的分泌,都需CD28发放的信号。

TCR信号促使很多基因活化,促使T细胞进入细胞周期。信号是通过一系列胞质活动传递的。TCR和相关CD3分子交联(cross-linking),促使磷酸酪氨酸激酶活化,TCR的分子组成和各种衔接分子(adapter molecules)磷酸化。经TCR传达的信号激活几种生化通路(如MAP激酶、蛋白激酶C、钙调磷酸酶〈calcineurine〉等通路),生成磷酸肌醇产物,并使细胞内钙增加,最终导致调节基因表达的转录因子活化。

TCR兴奋的结局决定于3大变数:TCR和抗原相互作用持续时间和亲和性,效应性T细胞成熟期,抗原呈递细胞的性质。抗原呈递细胞在启动T细胞反应上起守门人作用。它们能使发出共同刺激信号的辅助分子表达上调。树突细胞上MHC/肽复合体特别密集,故能促使原态T细胞活化。反之,记忆和效应细胞的活化阈较低,故能与外周组织细胞上出现的抗原反应。

T细胞分化和效应功能

T细胞活化诱导T细胞增生,目的是使抗原特异性T细胞得到克隆性选择和扩增。克隆性增生程度至为瞩目。估计抗原特异性CD8 T细胞数增长可达50 000倍。CD4 T细胞也经克隆选择,但增生程度稍低。T细胞由抗原识别作出的增生反应,是由自泌(autocrine)机制推动的,主要是IL-2作用。在快速生长期,T细胞从基本上没有效应功能的原态分化为效应T细胞,细胞功能也发生根本改变:首先,效应T细胞活化阈低,无需共同刺激,能视察缺乏专业抗原呈递细胞的组织;其次是转而表达趋化因子受体和黏着分子,以接近外周组织;最后是获得效应功能。CD8细胞的主要效应功能是裂解载有抗原的靶细胞。

CD4 细胞产生很多细胞因子，表达的细胞表面分子对吞噬细胞和其他淋巴细胞活化都有重要作用。CD8 T细胞在胸腺出现时，即已确定向胞毒性 T 细胞分化；CD4 T 细胞的选择范围则很大。不同亚群的 CD4 效应性 T 细胞，可以根据它们产生某些细胞因子的倾向性来区分(表 41-1)。TH1 T 细胞主要产生 IFN-γ 和 TNF-α，与细胞免疫如迟发型超敏反应有关。TH2 T 细胞主要产生调节 B 细胞反应和嗜酸性粒细胞活化的细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-13 等。决定选择哪种分化途径，是在 T 细胞活化早期作出的，取决于很多因素，包括微环境中天然免疫系统细胞产生的细胞因子，共同刺激信号的性质，以及 TCR-MHC 和抗原相互作用的亲和性等。

T 细胞效应功能是由 TCR 对抗原的识别激起的。CD8 T 细胞对适当 MHC Ⅰ类分子/肽复合物的识别，即可诱导靶细胞的编程死亡(凋亡)。T 细胞极化偏向于抗原接触区，特化裂解颗粒聚集在接触区。裂解颗粒释出的成孔蛋白穿孔素(perforin)，插入靶细胞膜。蛋白酶(粒酶)注入靶细胞，激活酶链反应而启动凋亡过程。CD8 T 细胞的作用机制，与 NK 细胞实际相同。CD4 细胞也能诱导细胞凋亡，但机制不同，且只限于表达细胞表面分子 Fas(CD95)的靶细胞。活化 CD4 T 细胞上表达的 Fas 配基(CD178)触发 Fas，启动凋亡级联反应。CD4 效应 T 细胞释放细胞因子，是由 MHC Ⅱ类分子中的抗原识别诱导的。T 细胞向靶细胞的极化，继以细胞因子的分泌和刺激性细胞表面因子的表达。TH1 和 TH2 淋巴细胞能对 B 细胞提供帮助，主要是表达 CD40 配基(CD154)以刺激 B 细胞上的 CD40 以及分泌细胞因子。TH1 细胞激活 B 细胞，以产生属于 IgG1 和 IgG3 类的调理化抗体；TH2 细胞则是启动 IgM B 细胞反应，支持其他各类免疫球蛋白的产生。

T 细胞的体内平衡

有效免疫主要取决于免疫系统迅速产生大量特异性 T 细胞的能力，而 T 细胞区间又是有限的。为了防止对空间和资源的竞争，防止因终生接触抗原而对 T 细胞多样性造成的紊乱，调适性免疫系统采取几种抗衡措施。在激活期间，通过 T 细胞分子 CTLA-4(CD152)与抗原呈递细胞上 CD80/CD86 的相互作用而发出强烈的负信号。T 细胞还可由活化诱导细胞死亡。活化的 CD4 T 细胞开始分泌 Fas 配基，并获得对 Fas 介导的死亡敏感性，诱导凋亡性自杀和对附近 T 细胞的杀伤。通过这些机制，限制 T 细胞早期抗原反应。抗原清除后，还有其他机制控制已被扩增的抗原特异性 T 细胞的迅速下降。启动抗原的清除，可使细胞因子和共同刺激分子消除，丧失生长因子的 T 细胞即可死于凋亡。抗原清除后，由抗原刺激扩增的细胞群体估计只有 5% 能幸存下来。

B 淋巴细胞

B 细胞的发育

B 细胞在骨髓产生。在非淋巴性基质细胞的特化微环境支持下，淋巴干细胞分化为不同的 B 细胞系。在趋化因子(基质细胞因子)和细胞因子(IL-7)的推动下，前体 B 细胞进入一个高度受控过程，重链和轻链免疫球蛋白基因顺序重排。前 B 细胞上膜 μ 链联合替代轻链形成前 B 细胞受体(BCT)。据信由此受体发出的信号诱导的子代，以后对不同的轻链基因节段进行重排。

骨髓生成的 B 细胞，估计只有 10% 到达再循环储库。丧失主要由于负选择以及幼稚 B 细胞克隆性缺失(这些细胞表达的是针对自身抗原的受体)。表面 IgM 与多价自身抗原交联，即可促使幼稚 B 细胞死亡。这类自身反应性 B 细胞如果轻链被不具自体反应性的新的重排轻链代替("受体编辑")，就可免于夭折。B 细胞成熟时开始表达表面 IgD。IgD 阳性和 IgM 阳性 B 细胞从骨髓输出，接种到外周淋巴组织(图 41-5)。

B 细胞刺激

成熟 B 细胞由可溶性和细胞结合性抗原激活，发育为分泌抗体的效应细胞。B 细胞对多种抗原作出反应，包括蛋白质、多糖和脂类。抗原与细胞表面 IgM 分子结合，诱导 BCR 群集(成簇)。除抗原结合性免疫球蛋白外，BCR 有两种蛋白：Ig-α 和 Ig-β。而杂二聚体 Ig-α/Ig-β 的作用是转导信号，启动细胞内信号级联放大(signaling cascade)。BCR 与配基结合和作为信号转导单位的性质，以及以后导致基因诱导的信号传导，与 TCR 的情况是相似的。共同受体(coreceptors)能提高对 BCR 的触发作用。这种共同受体复合体是由 CD81、CD19 和 CD21 构成的，CD21 与调理化抗原上补体碎片结合。

原态 B 细胞(naive B cells)除免疫球蛋白的受体触发外，尚需辅助信号。它们从辅助性 T 细胞或微生物成分接受第二信号。微生物组分如细菌多糖，可以在无辅助性T细胞的情况下，诱导抗体生成(非胸

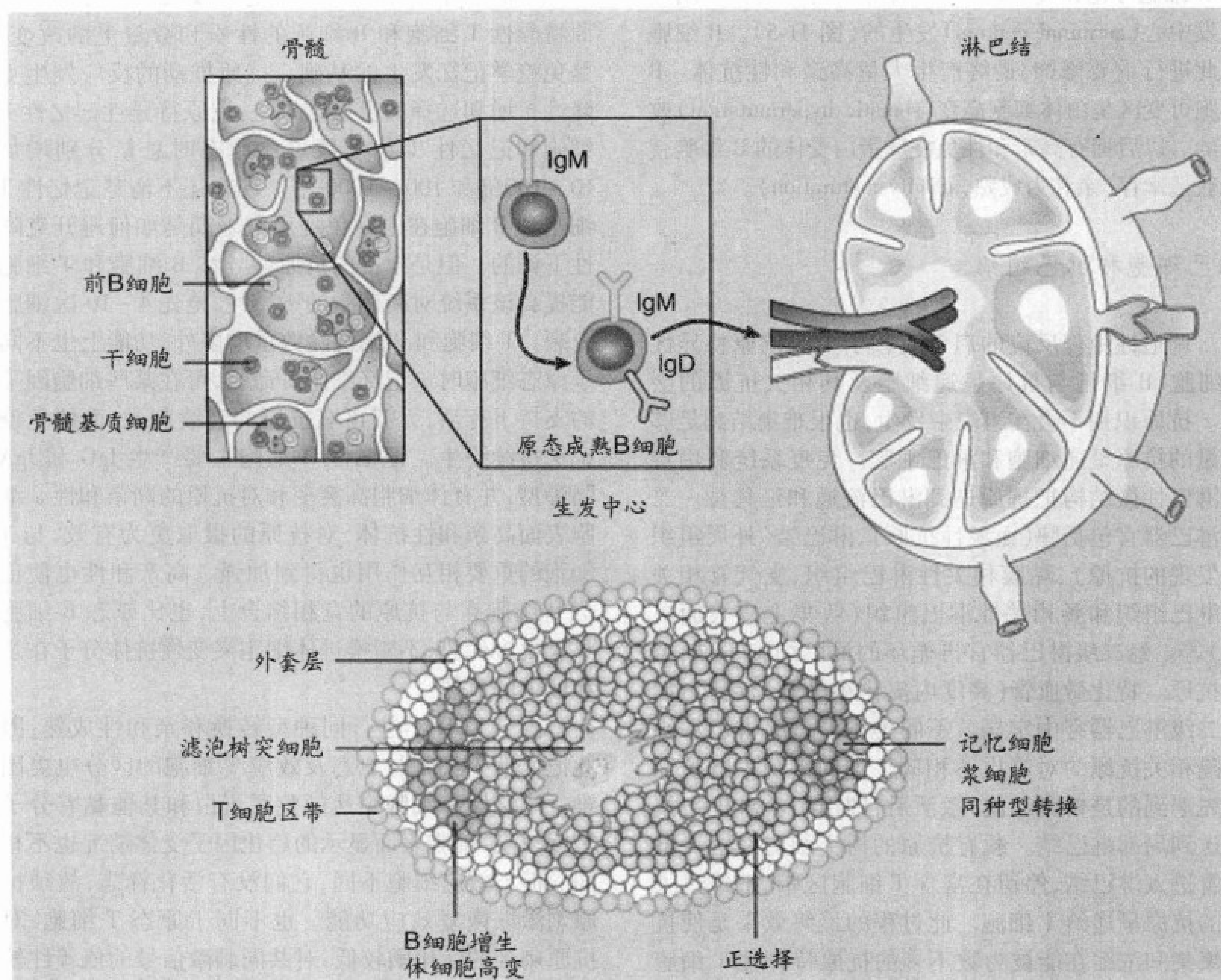


图 41-5　B 细胞的发育与分化。发育早期是在骨髓进行的,发育进程决定于免疫球蛋白基因的重排和表达。有多价自体抗原受体的幼稚 B 细胞在骨髓夭折。幸存的 B 细胞表达 IgD 和 IgM 表面受体,接种到外周淋巴器官,在此定居,选择驻地,接受生存信号,成为寿命较长的原态 B 细胞。有抗原结合和有抗原表达的 B 细胞在抗原特异性 T 细胞帮助下,通过膜结合和分泌分子而被激活。活化的 B 细胞迁入滤泡,形成生发中心。生发中心的 B 细胞,免疫球蛋白基因发生体细胞高变,对滤泡树突细胞表面所示抗原亲和性高的细胞,获选分化为记忆性 B 细胞或浆细胞。

腺依赖性抗原,thymus-independent antigens)。如为蛋白质抗原(胸腺依赖性抗原)BCR 的最初刺激即为细胞以后与辅助性 T 细胞相互作用作好了准备。这些活化 B 细胞开始进入细胞周期,上调细胞表面分子如 CD80 和 CD86(对 T 细胞发出共同刺激信号),对某些细胞因子受体也有上调作用。这些 B 细胞就是准备来激活辅助性 T 细胞,并对这些 T 细胞分泌的细胞因子作出反应的,但如无 T 细胞帮助,就不能分化为产生抗体的细胞。

B 细胞分化

被抗原激活的 B 细胞,以后分化有赖于与辅助性 T 细胞的相互作用。B 细胞不仅利用抗原受体识别抗原,还把抗原内在化。抗原在细胞内被处理后,MHC Ⅱ/肽复合体即在细胞表面出现,而为抗原特异性 CD4 T 细胞所发现。B 细胞还表达共同刺激分子,为 T 细胞活化创造合适条件。活化时,CD4 T 细胞表面表达 CD154,并能刺激相关 B 细胞上的 CD40 分子。以后 B 细胞增生和分化,CD40/CD154 相互作用皆不可少。辅助性 T 细胞分泌的细胞因子与 CD154 协调作用,促使 B 细胞分化,并通过对同种型转换(isotype switching)的调控确定抗体类型。同种型高度影响抗体作为效应分子的多面性,细胞因子则刺激重链恒定区基因转录活化而推动转换。依托于 T 细胞

的B细胞分化和成熟，是在二级淋巴组织的特化结构生发中心(germinal centers)发生的(图41-5)。B细胞在此进行重要修饰，最终产生大量高亲和性抗体。B细胞可变区是由体细胞高变(somatic hypermutation)改变的。以后拥有高亲和性免疫球蛋白受体的B细胞就能获选幸存(亲和力成熟，affinity maturation)。

淋巴细胞和淋巴组织

调适性免疫反应的启动有赖于少数抗原特异性T细胞、B细胞与抗原呈递细胞及其相关抗原的会合。抗原识别不会在组织中发生，也很难集结到足够数量的抗原呈递细胞和淋巴细胞。免疫系统利用特化淋巴性微结构把抗原送到淋巴流通和汇集处。二级淋巴器官包括脾(血源性抗原)、淋巴结(外周组织中发现的抗原)、黏膜相关性淋巴组织、支气管相关性淋巴组织和肠相关性淋巴组织(收集上皮表面抗原)等。经二级淋巴器官再循环的淋巴细胞，不断搜索抗原。特化微血管(高度内皮化小静脉)促使它们在二级淋巴器官中定居。不同类型的二级淋巴组织分隔相关抗原的对策也不相同。外周组织中的抗原首先遇到的是树突细胞，激活后，即由引流淋巴把抗原送到局部淋巴结。载有抗原的树突细胞经输入淋巴管进入淋巴结，停留在富含T细胞区带，把经过处理的抗原呈递给T细胞。此过程的最终效果是使抗原聚集和浓缩在能被为数不多的抗原特异性T细胞及时发现的环境里(图41-2)。

B细胞在淋巴结中与T细胞分开，停居在滤泡内。但如发现与其合作的T细胞，B细胞也能进入生发中心。生发中心有滤泡树突细胞网，捕获的特定抗原及免疫复合物，即在细胞表面。这种未经处理的抗原被特异性B细胞摄取，而由抗原特异性T细胞处理、出示和识别。这些T细胞产生的细胞因子和细胞-细胞接触信号，支持生发中心反应，由此导致体细胞高突变、亲和性选择以至同种型转换(图41-5)。生发中心是产生分泌抗体的B细胞和记忆性B细胞所必需的。

记忆

调适性免疫的一项重要效果是产生免疫学记忆，这是原发感染后取得长期保护的基础。通过预防接种诱导免疫记忆，是医学上里程碑式重大成果之一。免疫学记忆(immunologic memory)的定义是对以前已接触过的病原体作出更快和更有效反应的能力。抗原特异性T细胞和B细胞的性质和数量上的改变，是免疫学记忆发生的基础。抗原推动的反应发生克隆性扩增和选择的直接结果是：抗原特异性记忆性B细胞和记忆性T细胞数量比原态时总量分别增加10～100倍和100～1000倍。现在还不清楚记忆性T细胞和B细胞在原发免疫反应末期是如何避开克隆性下调的。但是丰富的抗原特异性B细胞和T细胞能提高该系统对新刺激的敏感性，抢先4～10次细胞分裂。T细胞和B细胞除数量增多外，功能上也不同于原态细胞时。记忆细胞寿命长，可在某些细胞因子的支持下存活，无需再有抗原的连续刺激，而使免疫记忆持续终生。记忆性B细胞主要产生IgG和IgA同种型，并有体细胞高突变和对抗原的高亲和性。细胞表面高亲和性抗体，对抗原的摄取更为有效，与T细胞的重要相互作用也得到加强。高亲和性也使记忆B细胞在与抗原的竞相结合上，也比原态B细胞具有更多优势，不断推进体细胞突变性抗体分子在亲和性上的成熟。

由于TCR不进行同种型转换和亲和性成熟，因此记忆性T细胞与原态及效应T细胞的区分也更困难。记忆性T细胞表达的整联蛋白和其他黏着分子密度较高，细胞表面显示的趋化因子受体情况也不相同。但与效应细胞不同，它们没有活化标志，故须抗原刺激以恢复效应功能。也不同于原态T细胞，对抗原刺激的活化阈较低，对共同刺激信号的依赖性较小。实际上是对抗原刺激的要求较小，克隆规模又较大，因此再次遭遇抗原时可以迅速、有效地作出反应。记忆性T细胞恢复功能亦无需细胞分裂。

免疫耐受性和自身免疫

自体无反应性是免疫系统的基本特征，也是保持宿主组织完整性的必须条件。对天然免疫系统来说，自体与非自体的区别是比较简捷明了的，对非自体分子受体是遗传编码并已经过选择的。但对调适免疫系统，自体与非自体的鉴别就要复杂得多，它们的抗原特异性受体是随机生成的，从理论上说，所有抗原都是能够识别的。调适免疫系统必须具有区分自体和非自体的能力。这里要用到几种不同的机制，统称**耐受性**(tolerance)。耐受性是抗原特异性的，诱导耐受性，须由淋巴细胞识别抗原类型。缺乏自体耐受性，就会对自体抗原发生免疫反应，即**自身免疫**(autoimmunity)，可能引起慢性炎症性自身免疫病。

有几种耐受性机制,有些是T细胞和B细胞共有的。中枢耐受性时,自体反应性淋巴细胞是在发育期间丧失的。中枢耐受性的含义是发育中不成熟淋巴细胞对抗原接触的反应,不同于成熟淋巴细胞。这种负选择机制对T细胞特别重要。胸腺发育期间,以高亲和性识别抗原的T细胞即已缺失。负选择保证能以高亲和性识别大量抗原的T细胞,特别是识别组成性表达在抗原呈递细胞上的抗原的T细胞,从淋巴细胞队伍中消失。对B细胞的中枢耐受性也是如此。骨髓里发育中B细胞对抗原的识别诱导细胞编程死亡(凋亡),负选择对识别多价抗原的B细胞特别重要,因为它们无需求助于T细胞,不能在外周受控。

不是所有自体反应性T细胞都被清除,有些抗原在胸腺中未达足够密度。T细胞自行选择(正选择),要有一定程度的自体反应性才能幸存。外周T细胞耐受性还有其他机制,如无反应性(anergy),外周缺失(peripheral deletion),克隆性无知(clonal ignorance),抑制等。T细胞无反应性是暂时的,但又是主动保持的。如果CD4细胞发现不接受共同刺激信号的抗原,即可诱导无反应性。共同刺激分子一般只限抗原呈递细胞,表达须赖激活。除外周抗原呈递细胞和未成熟或静息抗原呈递细胞外,任何细胞上的抗原识别都会导致无反应性。组织中抗原呈递细胞如树突细胞,一般都是不成熟或静息的,而使T细胞保持无反应性。经细胞因子激活或PAMP识别后,T细胞不再是无反应性,而是具有强烈的T细胞刺激功能。

外周缺失是超强刺激诱导的。T细胞超强刺激(如大剂量抗原和高浓度IL-2)首先激活促凋亡途径,促使反应性T细胞特异性的消失。此机制可能是用来清除对大量外周自体抗原和感染时大量外来抗原有特异性的T细胞。虽然诱导无反应性和活化诱导细胞死亡都是抗原识别的主动结果,但对另一耐受机制即克隆性无知,则尚未充分明了。**克隆性无知**是指有不能识别外周抗原或不能对此作出反应的自体反应性淋巴细胞存在。但在适当情况下,这些细胞仍能对抗原刺激作出反应。克隆性无知的例证如抗原被隔绝,不能接触免疫系统时,即无反应发生的情况。但是能被接触的抗原也已证明有克隆性无知的情况发生。

最后,调节细胞能起保持外周耐受性作用。调节细胞识别抗原时可能产生细胞因子,如TGF-β,IL-10,IL-4等,削弱或抑制免疫反应。现在认为,调节性T细胞是T细胞分化期间,经抗原刺激后生成的。在T细胞保持自身稳态中起重要作用。在胸腺中生成的其他亚群调节细胞,未经事先激活,即可表达IL-2受体,通过接触依赖性机制保护外周耐受性。

B细胞的外周耐受性,是因无T细胞帮助而得以保持的。B细胞需要T细胞信号,以分化为效应细胞。无T细胞帮助时能识别外周自体抗原的B淋巴细胞,都被处置为无反应性,或使其不能进入淋巴滤泡(该处能获T细胞帮助),从而把它们有效地排除在免疫反应之外。

T细胞和B细胞产生与保持自体耐受性是复杂的。此系统可能失败而致发生自身免疫反应。有人可能提出,虽然调节复杂,但自身免疫病并不多见。现在认为,大部分自身免疫病都是调适性免疫系统功能失常引起的。很多自身免疫模型都依托于这样的设想,即外周无反应性的破坏。非专业性抗原呈递细胞上共同刺激分子的表达异常或组织内树突细胞活化失当,就有为诱导"被制止的"(forbidden)T细胞反应提供平台。自体反应性T细胞识别与外来抗原结合的自体抗原,就可能吞噬该复合体,接受对外来抗原具特异性的T细胞帮助。外周性无知如被破坏,也能出现自身免疫。通常被隔绝的抗原如能接触到免疫系统,就能发生这种情形,如来自中枢神经系统和眼的抗原。外来抗原如与自体抗原大相经庭,足以激活免疫反应,而其相似处又足以激活T细胞,而使T细胞和B细胞发挥效应功能(分子模拟,molecular mimicry),也可使无反应性的耐受机制及克隆性无知机制归于失败。

免疫活性和免疫缺陷

免疫系统任何组成的缺失,都能影响宿主的保护机制,提高对感染的易感性。免疫缺陷病人,也易发生某些类型的恶性损害。免疫缺陷可能是遗传也可能是获得性的。遗传缺陷在阐明免疫系统中不同机制的生物学关系上甚有启迪。但是干扰天然免疫系统中细胞成分发育的遗传缺陷尚未见到报道,强烈说明这样的缺陷可能是难以存活的。影响天然免疫效应功能的遗传缺陷也屈指可数,其中最常见的当属补体缺乏。它可使宿主对某些感染的易感性提高,更有甚者是诱导自身免疫病(第45章)。白细胞黏附缺陷(adhesion deficiencies)累及天然和调适免疫系统的所有细胞成分,常伴有细菌与真菌感染及创口愈合障碍。Chediak-Higashi综合征是一种基因缺陷引起的,该基因编码的一种蛋白,与细胞内泡形成有关。溶酶体不能正常融合,胞内杀伤功能障碍。由此造成

的临床后果是持续性细菌感染。吞噬细胞缺陷的另一实例是慢性肉芽肿病,患者的吞噬细胞不能产生活性氧中间产物,因而不能有效清除细胞内细菌。

调适免疫系统方面,多型遗传性免疫缺陷的内在分子缺陷皆已查明。这些免疫缺陷的一个共同性特征是使宿主对感染的抵抗力大为下降。T 细胞和 B 细胞皆受累的联合性免疫缺陷罕见,发生此症的原因已被归咎于细胞因子受体 γ 链或其近端信号传导分子突变,TCR 和 BCR 重组机制缺陷,或为腺苷脱氨酶缺乏所致。严重联合性免疫缺陷妇女所生子女,常在儿童早年死于感染(第 267 章)。其他原发性免疫缺陷综合征选择性累及 T(B)细胞系,或干扰 T(B)细胞的引发。DiGeorge 综合征(第 267 章)的特征是胸腺先天畸形。T(B)细胞活化的先天性异常和 MHC Ⅰ或Ⅱ类分子表达缺陷增多,都已从分子水平阐明。X 连锁 IgM 过多综合征是突变引起的,它使 T 细胞通过 CD40/CD154 相互作用而介导的 B 细胞活化受到破坏,最常见的选择性免疫缺陷是选择性免疫球蛋白同种型缺乏,血清中一种以上免疫球蛋白亚类的浓度减低。患者可能没有任何临床症候,也可能表现为复发性细菌感染。

获得性免疫妥协状态(acquired immunocompromised states)比遗传性免疫缺陷综合征多见,可分为感染性免疫缺陷、医源性免疫缺陷和老年性免疫活性缺陷(immunoincompetence of the elderly)。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)可致最为人熟知的获得性免疫缺陷。病毒作用于表达 CD4 的辅助性 T 细胞、巨噬细胞和树突细胞,而使免疫系统陷于瘫痪状态(第 410 章)。其他病毒则以更隐晦的手法破坏宿主的免疫反应。巨细胞病毒(cytomegalovirus)能干扰抗原处理并在几个层面上影响抗原呈递和调适性免疫反应。化学治疗都会伴有获得性免疫缺陷,特别是在成年宿主中。虽然天然免疫系统的再生功能甚强,但调适性免疫系统恢复细胞群体的能力则甚有限。T 细胞生成能力不断随年龄的衰老而下降,成人化疗常造成 T 细胞数量和功能的持久缺陷。其他类型的医源性免疫缺陷,还见于须以免疫抑制疗法治疗移植物排斥及自身免疫病的患者。与衰老有关的获得性免疫缺陷,称为**免疫衰老**(immunosenescence)。与年龄相关的变性,主要累及调适性免疫系统功能。因年龄老化而发生的 T 细胞多样性与功能的减低,导致对感染的易感性增加,预防接种功效减低,发生恶性损害的风险增加,还可能发生病毒感染的再活化。老人的调适免疫系统功能失常不仅表现为 T 细胞和 B 细胞的反应减弱,还能影响自体耐受性的保持,以致诱发自身免疫病。

推荐阅读

Abbas AK, Janeway CA Jr. Immunology: Improving on nature in the twenty-first century, Cell, 2000, 100: 129 - 138.

有关免疫学概念和标志性发现的评述。

Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature, 1998, 392: 245 - 252.

树突细胞和免疫控制。树突细胞是免疫反应的中心调节细胞。

Dykstra M, Cherukuri A, Sohn HW, et al. Location is everything: Lipid rafts and immune cell signaling. Ann Rev Immunol, 2003, 21: 457 - 481.

脂类作为信号传导受体在膜微域中的作用。

Goldrath AW, Bevan MJ. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. Nature, 1999, 402: 255 - 262.

有关 T 细胞受体多样性如何发生和 T 细胞自身稳态如何保持的评述。

Goodnow CC. Pathway for self-tolerance and the treatment of autoimmune disease. Lancet, 2001, 357: 2115 - 2121.

从耐受性和自身免疫模型讨论免疫抑制疗法的得失。

Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. N Engl J Med, 2000, 343: 338 - 344.

有关天然免疫调节机制的优秀综述。

(**王贤才** 译;卫亚莉 校)

第42章

主要组织相容性复合体与疾病易感性

Robert R. Rich

自疾病易感性与特定HLA等位基因的遗传有关的第一份报告发表至今,已有30余年。自从发现遗传到某些HLA-B基因的人中,Hodgkin病发生率的增加有统计学意义以来,有这种相关性记录的疾病已达500种以上。但在这些病例中,报道的易感性增加很多是微乎其微的,有些可能是统计分析失误,或为偶然性。但有些相关性极为强烈,只能得出HLA复合物内基因与疾病发生有关的结论。

HLA基因对疾病素因的重要性,常以**相对风险**(relative risk)来表示,即带有特定HLA基因者中发病数除以未带该基因者中发病率所得发病比。如表42-1所示,特定疾病与HLA分子间相对风险,高低不一,有些只是边缘性意义(如表达HLA分子DP3个体中Hodgkin病相对风险约为2.0),有些在决定疾病易感性上作用突出(如HLA-DQA1*0501,DQB1*0201个体中发生乳糜泻〈celiac disease〉的相对风险>500)。分析表中HLA遗传与疾病易感性,可以得出一些一般性结论。主要如HLA相关性疾病几乎已在所有重大脏器系统中发现,而这些疾病大多都可看作自身免疫性。但是由于免疫系统的主要生物学意义是防御传染病,因此几种传染病的易感性(或病程)也与HLA相关,是不会令人感到惊异的。进一步结论是与疾病相关的主要是HLA-DR和HLA-DQ基因,但也有一些明显的例外,特别是Ⅰ类基因HLA-B27。最后,有些病例遗传到特定HLA等位基因是与对某一疾病的保护而非易感性相关。这方面最为人熟知的情况是HLA-DR2和DQ6与胰岛素依赖性(1型)糖尿病的负相关性。综合以上各点,可以得出一个结论,即HLA复合体基因与自身免疫病的发生机制关系密切。由此还可合理推导出的结论是:HLA分子在发病机制中的作用,可能与它们在免疫系统正常功能中的作用有关。

表42-1

HLA与疾病相关性(选载)

疾病	HLA分子	近似相对风险*
强直性脊柱炎	B27	70~150[†]
反应性关节炎	B27	37~40
急性前色素层炎	B27	8~20
遗传性血色病	A3,B14[‡]	
Behcet病	B5	3~6
散发性嗜睡病	DR2,DQ6	130
多发性硬化	DR2	3~6
	DR2,DQ6	12
乳糜泻	DR3	10~13
	DQ2	>250
Graves病	DR3	4
特发性膜性肾小球肾炎	DR3	6~12
慢性活动性肝炎	DR3	7~9
系统性红斑狼疮	DR3	3~6
1型糖尿病	DR3	3~5
	DR4	3~6
	DR3/DR4[§]	14~20
	DR3,DQ8	35~100
	DR2	0.2
	DQ6	0.02
血清阳性类风湿性关节炎	DR4	4~10
寡关节性幼年性类风湿性关节炎	DR5	3~5
寻常天疱疮	DR4	14~21
	DR8	5~8
疱疹样皮炎	DR3	15~18
Goodpasture综合征	DR2	16~20
Hodgkin病	DP3	2

*相对风险=[(有疾病相关性HLA分子的患者%)×(无疾病相关性HLA分子的对照者%)]÷[(无疾病相关性HLA分子的病人%)×(有疾病相关性HLA分子的对照者%)]。

[†]相对风险范围引自已发表文献的不同研究,差异明显常反映不同种群中研究结果,疾病相关分子亚型频率可能不同。

[‡]指延伸单元型的相对风险。

[§]指杂合子中相对风险。

HLA 分子结构和功能

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen)即HLA,是人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex)即MHC,它是一系列链锁基因,在向T细胞呈递抗原和T细胞区分自体与非自体组分分子上都有重要作用(第41章)。免疫系统区分哪些是必须加以保护,免受免疫学攻击的分子和组织,哪些可能是病原体产生应该成为攻击目标的,也是以这种方式进行的。按此观点,可以合理地得出这样的结论:自体与非自体鉴别上的含糊或错误,即导致自身免疫(autoimmunity),也就是针对自身一种以上分子组成的免疫学袭击。要了解这个过程可能是怎样发生的,必须了解T细胞识别抗原的基本分子原理,它与抗体对抗原的识别是大相径庭的。

HLA 基因

HLA复合体位居6号染色体短臂,分布在3.5兆碱基(megabases)以上DNA区(大约相当于大肠杆菌基因的大小)。在这个大量DNA的限定区内,有两类基因在T细胞识别中起关键作用(图42-1)。这是由于基因产物(HLA分子)能与抗原碎片(除极少数例外,都是寡肽)结合,再在抗原呈递细胞(APC)表面呈递给T细胞。有3个位点为不同的Ⅰa类MHC基因编码(HLA-A,HLA-B,HLA-C,以后简称Ⅰ类),3个位点为与抗原呈递有关的Ⅱ类基因编码(HLA-DR,HLA-DQ,HLA-DP)。除了6个Ⅰa和Ⅱ类位点外,HLA复合物还包括很多其他基因,其中有些与免疫系统的效应功能有关(如肿瘤坏死因子α〈TNF-α〉;补体系统的C4、C2和备解素〈properdin〉因子B组分;热休克蛋白M〈heat shock prortein〉HSP70)。包围在HLA内的其他基因,在免疫系统中尚未发现有何特定作用,如与类固醇生物合成有关的21-羟化酶基因。

HLA复合物还有一系列Ⅰb类基因,可能负有更特异化使命如HLA-G和HLA-E,前者特点是只限胎盘表达,估计与母-胎儿界面防范免疫袭击的保护作用有关,后者参与自然杀伤细胞的胞毒作用;还有一系列假基因(pseudogenes)。至少有一组Ⅰ类样分子即CD1,不在6号染色体编码,但可能通过对非肽(特别是糖脂)抗原的结合和呈递而在防御中起重要作用。至少有两组Ⅱ类样基因:HLA-DM和HLA-DO,编码蛋白与外源性肽抗原在细胞内装入Ⅱ类分子有关。在Ⅱ类区内还有几个基因,即*LMP*和*TAP*,编码分子虽无MHC分子的结构特征,但分别在细胞内(内源性)抗原水解和转运到Ⅰ类分子上起重要作用。

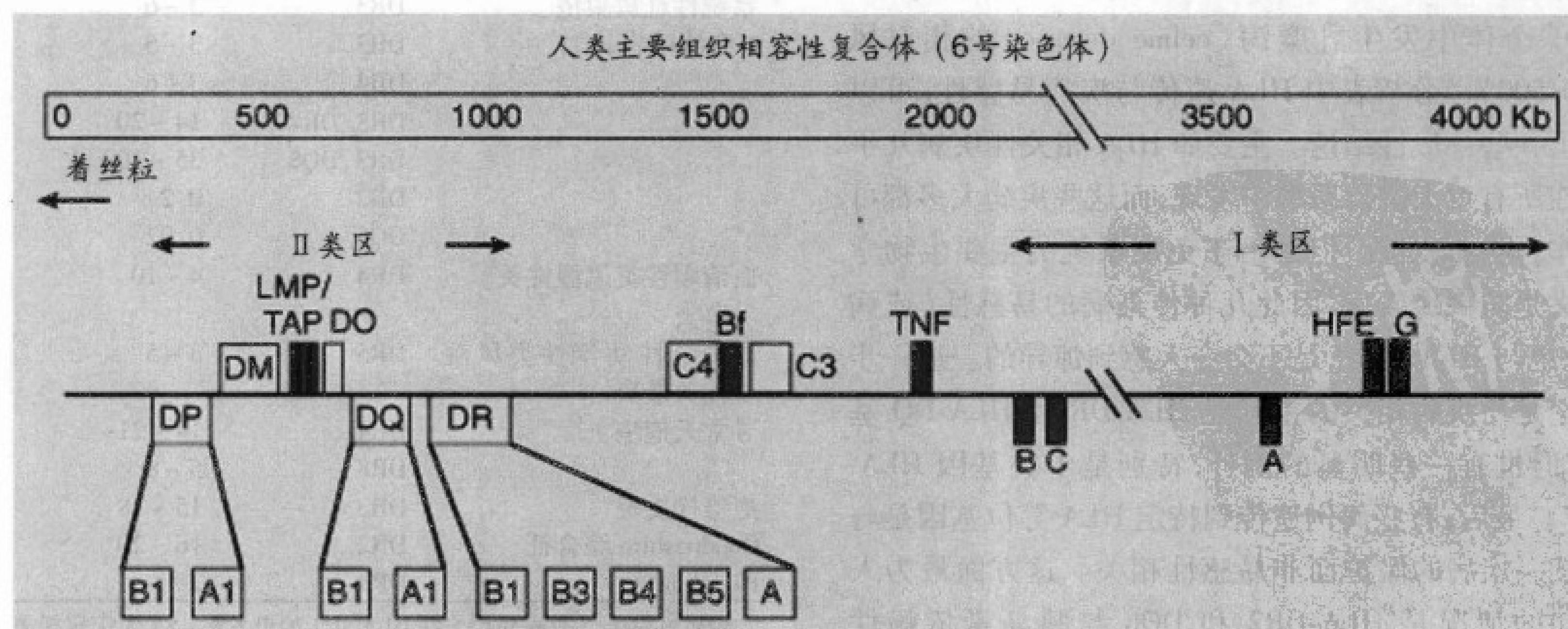


图42-1 HLA复合体简明示意图。线下是HLA Ⅰ类和Ⅱ类基因。它们的产物与向T淋巴细胞呈递抗原有关。线上方Ⅱ类区内,是与抗原转运和处理有关的基因。在Ⅱ类和Ⅰ类区间,有几个基因是与免疫系统的效应功能有关。Ⅰ类区有3个Ⅰb类基因:HLA-E,HLA-G,HLA-H(亦称HFE,为遗传性血色病的候选基因)。还有几个表达Ⅰb类基因以及大量Ⅰ类和Ⅱ类假基因图中皆未表示。遗传距离(genetic distances)以千碱对(Kb)表示。

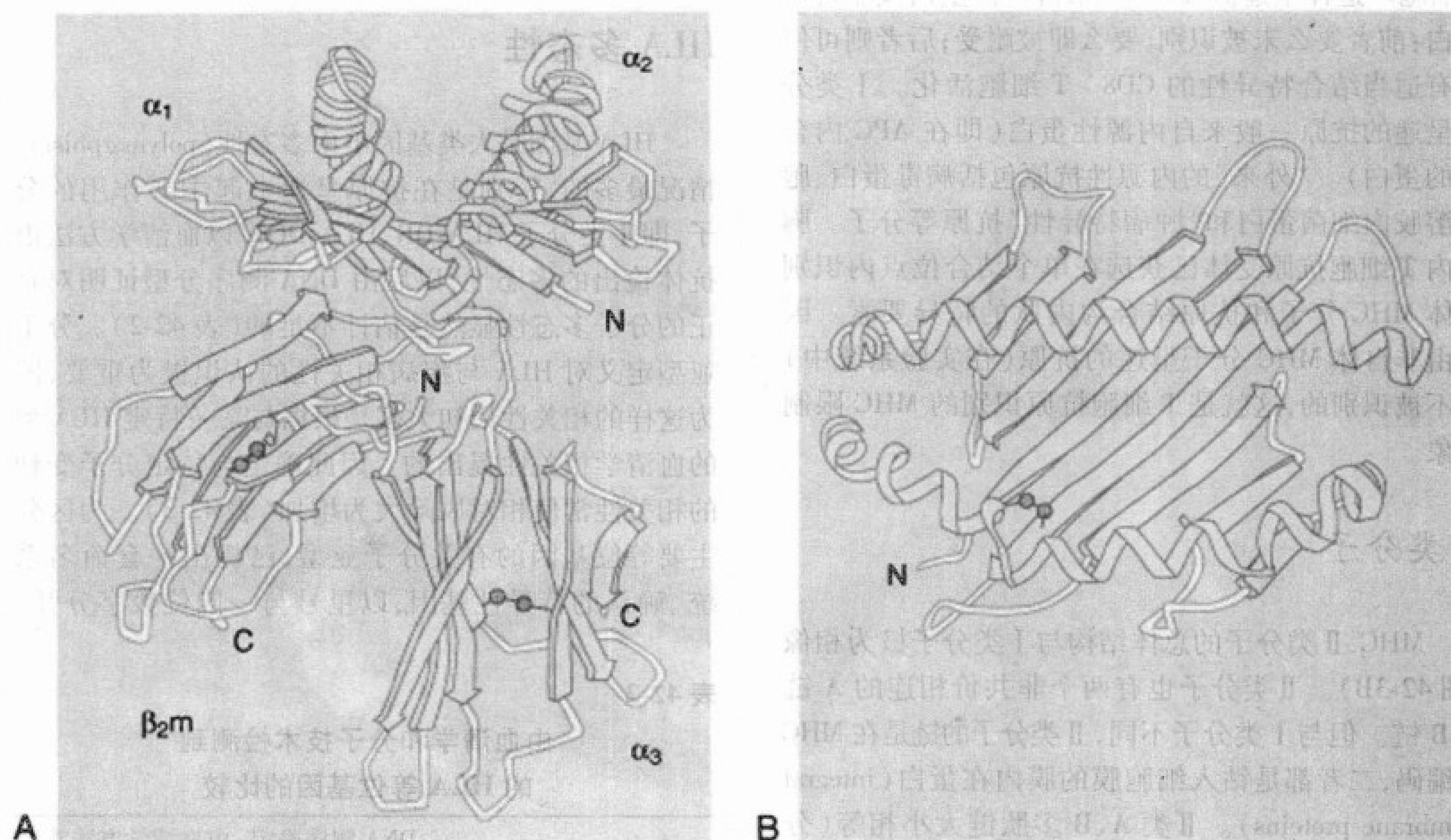


图 42-2 HLA Ⅰ类分子的晶体学结构。β 链以氨－羧方向的粗箭头表示，α 螺旋以带连接环的螺旋带（细线）表示。二硫键以连接球表示。A，分子侧位像，显示与 β_2－微球蛋白非共价相连的重链三区。B，从上面看抗原结合裂隙，β 折叠平台顶部有 α 螺旋。（由 Bjorkman PJ，Spaer MA，Samraoui B，Bennett WS，Strominger JL，Wiley DC. Structure of the human class Ⅰ histocompatibility antigen，HLA-A2. Nature，1987，329：506－512.）

Ⅰ类分子

1987 年以 X 射线晶体学（X-ray crystallography）解决Ⅰ类 HLA 分子结构问题，使得对 MHC 分子生物学功能的认识取得一次重大突破（图 42-2）。这些分子的 45 kD 重（A）链，由各约 90 个氨基酸的 3 个胞外功能域组成，各与一跨膜节段和一胞质内尾区相连。（图 42-3A）。Ⅰ类重链与一轻链（约 12 kD）非共价相连，即 β_2-微球蛋白（β_2-microglobulin），遗传编码不在 MHC 内。β_2－微球蛋白和重链膜近侧 α_3 功能域的结构特征都说明它们属于免疫球蛋白超族成员，有一链内二硫键和环状连接的反平行 β 折叠（antiparallel β-pleated sheets）。α_1 和 α_2 区在 β 折叠片上形成两个 α 螺旋环，二环间有沟。晶体学的惊人发现也是人们获得的新认识，是从相对螺旋环形成的裂隙内有无定形物结合得来的。

以后发现Ⅰ类分子最外面的这个裂隙，正是被部分分解的蛋白的肽碎片结合部位，一般是 8～9 个氨基酸长度。这些肽装载到新合成的Ⅰ类分子中，再与 β_2-微球蛋白一起，在 APC 表面呈递给 T 细胞。现知 MHC Ⅰ类分子把寡肽抗原呈递给表达辅因子CD8的

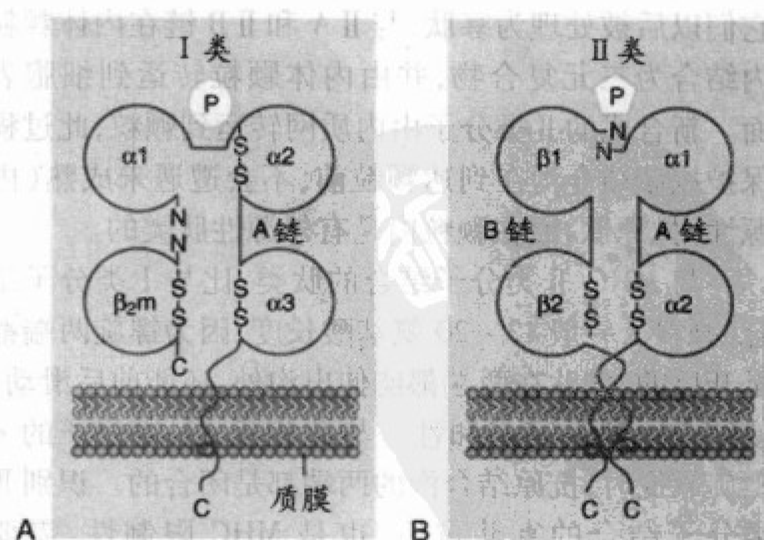


图 42-3 HLA 分子示意图。A 为Ⅰ类分子，显示重链三区钻入胞膜，与 β_2-微球蛋白非共价相连。α_1 和 α_2 区形成的抗原结合沟中有一抗原肽（P）。B 为Ⅱ类分子，显示分子中非共价相连的 A 链和 B 链，都是膜内在蛋白。二链的氨基端区共同形成分子间抗原结合沟。

T 细胞。这样呈递的肽，可能来自自体蛋白或非自体蛋白：前者要么未被识别，要么即被耐受；后者则可使具有适当结合特异性的 $CD8^+$ T 细胞活化。Ⅰ类分子呈递的抗原一般来自内源性蛋白（即在 APC 内合成的蛋白）。“外来”的内源性抗原包括病毒蛋白、胞质溶胶内细菌蛋白和“肿瘤特异性”抗原等分子。胸腺内 T 细胞抗原受体已获选在单个结合位点内识别自体 MHC 分子和抗原结合沟内肽的特异要素。因此由非自体 MHC 分子呈递的抗原（在实验系统中）是不被识别的，这就是 T 细胞抗原识别的 MHC 限制现象。

Ⅱ类分子

MHC Ⅱ类分子的总体结构与Ⅰ类分子极为相像（图 42-3B）。Ⅱ类分子也有两个非共价相连的 A 链和 B 链。但与Ⅰ类分子不同，Ⅱ类分子的链是在 MHC 内编码，二者都是钻入细胞膜的膜内在蛋白（integral membrane proteins）。Ⅱ类 A、B 多肽链大小相等（分别约为 34 及 29 kD），只有 2 个（而不是 3 个）胞外域。近膜 α_2 和 β_2 域像Ⅰ类重链的 α_3 域一样，由反平行 β 折叠构成，有一个链内二硫键。α_1 和 β_1（氨基端）域合成分子间 β 折叠平台，也有两个螺管（分别来自二链）跨越。螺管与 β 折叠底板一起形成的抗原结合裂隙，肽片段即在此结合，向 T 淋巴细胞呈递。但Ⅱ类分子的抗原呈递，只限抗原受体有辅助分子 CD4 共同表达的 T 细胞。而且Ⅱ类结合的肽一般都来自细胞外合成的蛋白（如大多数细菌病原体）。它们以后被处理为寡肽，与ⅡA 和ⅡB 链在内体颗粒内结合为三元复合物，并由内体颗粒转运到细胞表面。新合成的Ⅱ类分子由内质网转运到颗粒，此过程保护抗原结合沟在到达颗粒前，不会遭遇未成熟（内源性）抗原肽，而在颗粒内是有外源性肽类的。

与 MHC Ⅱ类分子结合的肽类，比与Ⅰ类分子结合的要长，一般 13～20 氨基酸长度，因为螺旋两端都是开启的，使肽在两端都能伸出沟外，还能前后滑动，使结合达到最高亲和性。与此相反，Ⅰ类分子的 α 螺旋靠拢时，抗原结合沟的两端都是闭合的。识别Ⅱ类分子结合的寡肽抗原，也是 MHC 限制性，需要 $CD4^+$ T 细胞的 T 细胞受体同时识别自体Ⅱ类 MHC 分子和肽抗原。而且像Ⅰ类分子一样，虽然自体和非自体外源性蛋白衍生的肽类都可能与Ⅱ类分子结合，但正常情况下的受体选择即能保证只有受体识别外来肽的 T 细胞会被激活。

HLA 多态性

HLA 基因是人类基因组中多态性（polymorphism）情况最多的，特别是在抗原呈递中起主要作用的分子，即Ⅰ类分子 HLA-DR、HLA-DQ。以血清学方法由抗体检出的多态性，以后由 DNA 测序分型证明对真正的分子多态性显然是估计不足的（表 42-2）。分子亚型定义对 HLA 与疾病相关性的认识极为重要，因为这样的相关性最初大多是根据与某一特定 HLA 型的血清学相关性提出的。因此确定与特定分子变种的相关性常使相对风险大为增加（表 42-3）。为区分主要等位基因的有关分子亚型，已提出一套命名系统。确认的特异性基因，以星号与一四位数字分开，

表 42-2

由血清学和分子技术检测到的 HLA 等位基因的比较

	HLA 同种型	DNA 测序确定的等位基因数	由血清学方法测定的等位基因产物数
Ⅰ类	HLA-A	50	39
	HLA-B	97	46
	HLA-C	34	15
Ⅱ类	HLA-DRA	2	0
	HLA-DRB1	106	14
	-DRB3	4	1
	-DRB4	5	1
	-DRB5	5	1
	HLA-DQA1	15	0
	HLA-DQB1	26	7
	HLA-DPA1	8	0
	HLA-DPB1	59	6

表 42-3

HLA 单元型分子亚型对 1 型糖尿病风险的影响

DRB1	DQA1	DQB1	相对风险
0403	0301	0302	0.7
0406	0301	0302	0.2
0405	0301	0302	34.0
0405	0301	0301	2.1
0405	0301	0401	2.5
0401	0301	0302	3.0
0301	0501	0201	7.7
0901	0301	0303	1.2
1201	0501	0301	0.2

资料主要来自中国人，摘自 She J-X. Susceptibility to type Ⅰ diabetes: HLA-DQ and DB revisited. Immunol Today, 1996, 17: 323.

相对风险：见表 42-1 表注。

前两位数字表示主要等位基因特异性,后两位数为分子亚型。如 DRB1*0301 即 HLA-DR3 的分子变种(割裂)的 B 链(亦可由血清学定型命名为 HLA-DR17)。

Ⅰ类和Ⅱ类分子多态性,主要限于抗原结合沟底或 α 螺旋附近的氨基酸残基。因此多态性有两个不同目的。首先,结合沟内多态性决定肽结合特异性(基元,motif)。基元决定任何特定 MHC 分子会与细胞微环境中大量存在的肽类中哪几种结合。其次,α 螺旋内的多态性也能作为 T 细胞受体选择的“自体”标记。至于抗原结合沟外的 MHC 分子多态性则要有限得多。

HLA 基因座上的高度多态性,产生几种结果。首先,两个无血缘关系的人出现 HLA 相同的情况是很少的。其次,绝大多数人的每个 HLA 座都是杂合性的,等位基因一个来自母亲,另一(不同)来自父亲。第三,由于 HLA 复合物的所有基因都是作为单一单元,在 6 号染色体上遗传的,称为**单元型**(haplotype),任何两位同胞手足 HLA 相同的可能性是 25%,这与孟德尔遗传规律是符合的。当同胞手足都从父母遗传到同一 6 号染色体时,就是这种情形。同样,两位同胞手足都有一个这样染色体(**单元同一性**,haploidentical)的可能性是 50%;6 号染色体都不相同即**HLA 非同一性**(nonidentical)的可能性也是 25%。这种简单的单元型遗传也有例外,即偶见的染色体间交换(interchromosomal crossing-over)。HLA 复合物内交换约见于 3% 减数分裂。

由于 HLA 分子是识别移植组织异源性的最重要因素,因此一般是由 HLA 同一性的组织分型来确定最佳供体 - 受体配对,进行骨髓和实体脏器移植,对健在的亲缘供体来说,通常是指找出 HLA 相同的同源手足,对非亲缘(一般是尸体)供体来说,则是增加共有 HLA 特异性的数量。

对Ⅱ类分子,认识多态性还要了解另外两种现象。一是 DR 分子。DRA 链实际上是没有多态性的,而 DRB 基因是重复的。因此每个人每条染色体上表达的至少两套 DR 基因产物,DRA 链与 DRB1 链搭配,还可与 DRB3、DRB4 或 DRB5 链搭配(DRB2 是假基因)。DR 分子多态性主要是 DRB1 多态产物,DNA 测序已鉴定到等位基因 100 以上。DRB3、DRB4 和 DRB5 产物是与特异性 DRB1 等位基因联合表达,虽然各不相同,但多态性则很有限(表 42-2)。

另一重要特征是与 HLA-DQ 基因有关。与 HLA-DR 不同,为 DQA 和 DQB 链编码的基因,表现出很大多态性。基因产物顺式(二链皆为同一染色体产物)或反式(二链是两条不同的 6 号染色体产物)机遇是相同的。由于二链都与装配的 HLA-DQ 分子抗原特异性有关,因此子女可能出现父母双方皆未表达的新装配体(如 A 链来自母亲、B 链来自父亲时,所成 DQ 分子抗原特异性是父母皆未表达的)。

抗原结合沟和肽基元

MHC 分子是与抗原结合及识别有关的 3 种基本类型之一,另两种是免疫球蛋白和 T 细胞受体。免疫球蛋白和 T 细胞受体分子对各种抗原的几乎不受限制的结合能力,是由于为抗原结合部位编码的两三个基因节段间,可以通过 DNA 重排来组建部位,而在重排节段交界处还可有核苷酸插入。MHC 分子则是不能重排的。因此它们只能另辟蹊径来表达大量不同抗原。首先,不同基因座的高度多态性以及 HLA 复合物内基因座的多样性,就能得到数量庞大的各种抗原呈递性 MHC 分子。但是核心策略则是每个 MHC 分子都有一个不同的肽结合“基元”,特定类型(如芳香性、疏水性、带电荷等)的抗原肽氨基酸侧链可以锚定在它的口袋里(图 42-4)。大多数肽都将以 2~3 个高亲和性大锚和类似数量的低亲和性小锚结合。因此由不同蛋白衍生的大量不同肽类,都能由特定 MHC 分子展示。肽类以其氨基酸侧链与 T 细胞受体相互作用,但锚不参与此活动,而是指明结构沟。因此任何一种特定蛋白一般都能生成一种以上肽,而与个体表达的一种以上 MHC 分子结合。虽然如此,T 细胞对复合蛋白抗原的反应,可能仍以对该抗原衍生物的一种或几种特定肽类的反应为主。

由单个蛋白衍生的肽类对 T 细胞的免疫原性(immunogenicity)作用有限,是设计 T 细胞疫苗时必须考虑到的。抗原表位(antigenic epitopes)因人而异,决定于他们特定 MHC 分子的肽结合特异性。但在处理高度复杂的抗原结构(如减毒病毒疫苗)时,这样的特异性就不是非常重要的,因为几乎都会有些抗原肽能与每个人的一种以上 MHC 分子结合。但是随着抗原的简化,特异性也会成为值得关注的现实问题。如重组乙肝表面抗原疫苗,接种此疫苗的人,约 4%~10% 未能激起相当程度的免疫反应。这种失败与特异性 HLA 单元型遗传有关。

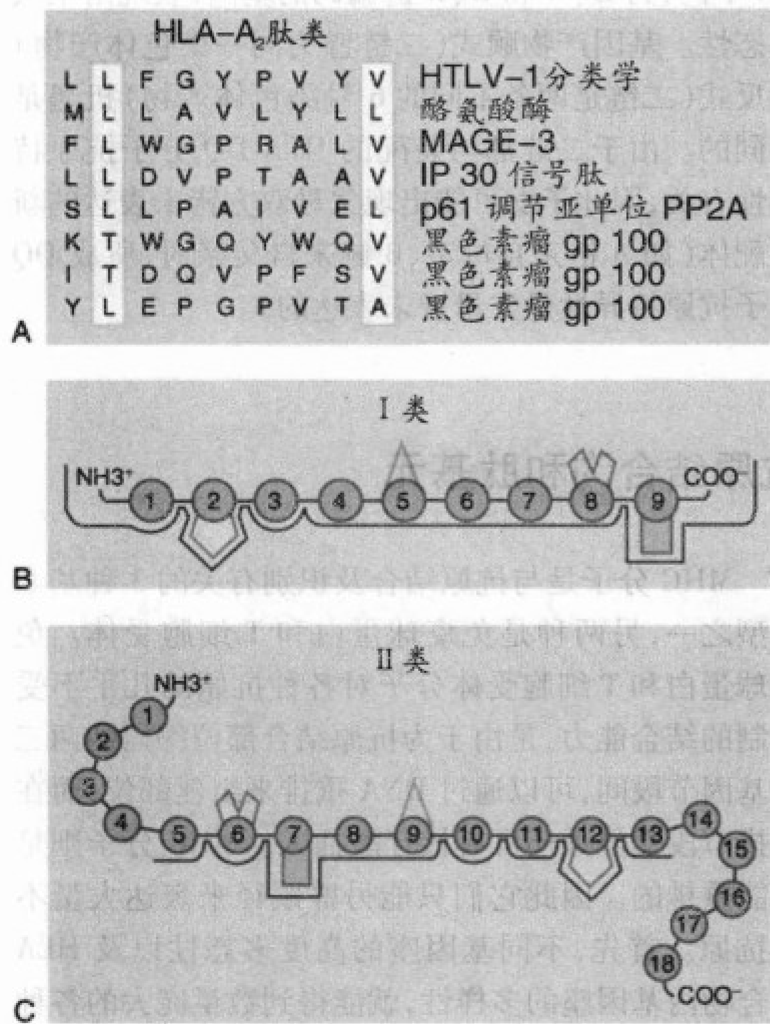


图 42-4 HLA 分子的结合单元。A,九聚物肽,已结合到 HLA-A2 的抗原结合沟中,图示 2 号位(亮氨酸,leucine)和 9 号位(缬氨酸〈valine〉或亮氨酸)处的强锚。可与 T 细胞受体相互作用的肽类,显见有高度可变性。序列右侧是这些肽的源出蛋白。以单个字母的氨基酸密码表示肽序列。还有来自黑色素瘤 gp 100 抗原的 3 个肽类,似与规范基元不同,2 号位为一苏氨酸(threonine)或 9 号位为一丙氨酸(alanine)。这些例外情况中的弱锚(在 B 中为氨基酸 1 与氨基酸 3 的相互作用)据信对肽结合有重要作用。B,HLA-A2 肽结合,显示 2 号和 9 号位上的强锚,1 号和 3 号位处弱锚,以及 NH_3^+ 和 COO^- 末端静电相互作用致使结合沟端的关闭。5 号和 8 号位残基侧链为与 T 细胞受体相互作用处。C,典型 Ⅱ 类 MHC 分子的肽结合基元,7 号和 12 号位处有强锚,6、10、11 号位为弱锚,6 号和 9 号位引导侧链向外与 T 细胞受体相互作用。与 I 类分子不同,Ⅱ 类的结合沟是开启的,故可与更长肽类结合,并可作前后运动,使其与 MHC 囊锚的相互作用达到最佳境地。

HLA 分子的表达和配置

HLA 基因是共显表达:细胞表面显示两条 6 号染色体产物。这种共显性(codominance)也是与免疫球蛋白和 T 细胞受体基因的另一重要区别,因为它们只表达其中一条染色体的产物。不仅如此,细胞还表达 MHC 分子的完全单元型,包括 HLA-A,HLA-B,HLA-C 和 HLA-DR,HLA-DQ,HLA-DP。因此具有完全免疫活性的 APC,至少表达 6 种不同的 I 类分子和 10 种不同的 Ⅱ 类分子(Ⅱ 类分子数较多,反映 DRB 链多和 DQ 的反式互补〈trans-complementation〉)。

I 类和 Ⅱ 类分子配置很不相同。I 类分子几乎表达在人体所有有核细胞(神经元和精子例外,表达极少或无)。Ⅱ 类分子的表达有限得多。正常情况下(无急性炎症性改变发生时),Ⅱ 类分子的表达只限特化为呈递抗原的细胞(即 APC),如单核、巨噬和树突状等细胞(包括皮肤里的 Langerhans 细胞),B 淋巴细胞,以及(人类)活化 T 淋巴细胞。APC 的特点不仅在于它能向 $CD4^+$ T 细胞呈递肽抗原,还表现在它能在细胞表面表达 T 细胞活化必需的共同刺激分子(第 41 章)。但在急性发炎时,他型细胞也能在 T 细胞因子干扰素-γ 诱导下表达 Ⅱ 类分子。内皮细胞和内分泌器官实质细胞的诱导表达,对这些组织免疫性疾病的发生可能有重要作用。

连锁不平衡

分析 HLA 疾病易感性,由于连锁不平衡(linkage disequilibrium)现象的存在而复杂化,即某一 HLA 基因座处特定等位基因与另一 HLA 座处某一或某些特定等位基因联合遗传的频率增加现象。连锁不平衡使得确定特定 HLA 座与某一疾病的病因联系大为困难,因为显示有统计学意义相关性的基因座可能不止一个。此现象在紧密连锁基因中最为常见,如决定 DR3、DR5、DR6、DR8 的 DRB3 等位基因与决定 DRw52 的 DRB3 等位基因相关性,以及为 DR4、DR7、DR9 编码的 DRB1 等位基因与编码 DRw53 的 DRB4 等位基因的相关性等。某些 DR 和 DQ 特征间也能见到极高水平相关性,如 DR2 与 DQ1、DQ6,DR3 与 DQ2,DR7 与 DQ2,DR4 与 DQ3 等。连锁不平衡还可出现在整个 HLA 复合物的相当遗传距离(genetic distance)处,如白人中 HLA-A1、B8、DR3 和 A3、B7、DR2 单元型频率,就比各该等位基因的预期频率高出数倍。

现已提出几种并不互相排斥的机制来解释连锁平衡现象。最简单可能也是最常见的机制是自等位基因出现以来还没有足够的进化时间通过交换

(crossing-over)进行平衡。其他机制可能更适用于连锁基因彼此间有相当距离和相关基因(或基因系列)已知较为古老的情况。如某些等位基因产物组合在防御特定病原体上获得的选择优势,以及对带有特定等位基因的染色体间 DNA 互换的物理性阻碍等。

HLA 相关性疾病易感性的分子含义

近 10 年来,由于能对血清相关 HLA 特征进行分子亚型的测定,因而能对 HLA 相关疾病的易感性,作出更为详尽的界定。从分子水平界定疾病相关性,一般可与 HLA 抗原结合沟内特定部位的多态性联系起来。以 1 型糖尿病(第 242 章)来说,DQ6(还有另几个 DQ 等位基因)的保护作用,与 DQB 链 57 号残基处天冬氨酸的存在高度相关。反之,对 1 型糖尿病的易感性则与该处有一丙氨酸高度相关,缬氨酸和丝氨酸是与易感性轻度增加相关。实际上,此处有一丙氨酸的 DQ8 个体,65% ~70% 有 1 型糖尿病。不仅如此,遗传到 DQ7 分子的个体,对 1 型糖尿病的易感性并不增加,尽管他们的 DQ7 和 DQ8 有一同样 DQA 链,只是 B 链的肽结合部位有 4 个氨基酸不同,包括 57 号位:DQ7 为天冬氨酸,DQ8 是不带电氨基酸(丙氨酸)。DQB57 就在肽结合裂隙 9 号囊袋 B 链的 α 螺旋,可见该袋在 1 型糖尿病发病机制中的特殊作用,因为与此相关的一个肽就是在此结合和展示的。

但是与 1 型糖尿病的相关性,实际比这还要复杂,不只是 DQ8 上 57 号位一个关键性氨基酸的界定问题。特别引人关注的是:HLA-DR3/4 的杂合性,比任何一种纯合性的疾病相关性都更高。这种现象可能是反映 DR/DQ 的连锁不平衡和杂合子时的 DQ 反式二聚体,后者正是导致易感性增高的原因。DRB1 链的某些分子多态性与疾病易感性也有独立相关性。DRB1 等位基因的这种作用,可由表 42-3 看出,DRB1 不同而 DQ 基因相同的人,易感性即有显著差异。

血清阳性类风湿性关节炎时疾病相关性的研究,集中在 DRB1 链的一个特定节段上。DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0408 都与类风湿性关节炎的发生强烈相关。实际上,在类风湿性关节炎病人中,约 70% 都是 HLA-DR4 阳性的。而另一方面,DR4 阳性而分子亚型为 DRB1*0402 的人,类风湿性关节炎的发病风险并不增加。所有类风湿性关节炎相关性 HLA-DR 分子,B 链第 3 条高变区的 67 ~74号位上氨基酸序列都是相同或极为相似的。最突出的是:71 号位处疾病相关基因编码的是带正电荷的氨基酸(赖氨酸或精氨酸),而 DRB1*0402 在此处编码的则是带负电荷的谷氨酸。由于 DRB1 的 71 号位是肽结合裂隙中 4 号囊袋的重要组分,因此能被 4 号囊袋接纳的带负电肽对类风湿性关节炎的发病作用,也能由此得到有力证明。

HLA 基因对人类免疫缺陷病毒(HIV)感染发展为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)影响的分子研究,为肽结合沟改变如何影响传染病过程提供了非常突出的例证。现已发现迅速发展为获得性免疫缺陷综合征的,与遗传到 I 类等位基因 HLA-B*35 为正相关性。但不是所有 B*35 分子亚型都有此作用。HLA-B*3501 和 HLA-B*3505,9 号囊袋处有一共同结合基元,更易与羧基端为酪氨酸的肽类结合,未出现迅速发展的特性。与此相反,在那些不在 9 号囊袋与带基羧端酪氨酸的肽类结合,也未显示对羧基端明显倾向性的分子亚型(HLA-B*3502, HLA-B*3503, HLA-B*3504),则已发现迅速发展为获得性免疫缺陷综合征。

其他 HLA 相关性疾病也在进行类似的分子研究或已取得进展,特别是那些由分子亚型测定发现轻微分子改变即可使易感性大相径庭的疾病。由于这些研究也会阐明连锁不平衡时同种型真正与疾病相关的等位基因,因此今后通过对 HLA 和疾病易感性的分析,将会发现与特定 HLA 亚型相关的相对风险,比由血清学检查时所得结果大为增加。

HLA 与疾病相关性的解释

研究 HLA 与疾病相关性,得出几条结论,并就发病机制提出一些理论设想。首先,必须了解:没有一种 HLA 相关性疾病是以孟德尔单基因病的规律出现的。实际上,遗传到特定遗传相关性等位基因的人,绝大多数从未有过该病症候。即使是相关性统计学意义最大的疾病也是如此。如强直性脊柱炎或其他某一 HLA-B27 相关疾病,大多数遗传到 HLA-B27 的人都是未发病的。其次,家族内某些 HLA 相关性疾病的遗传模式研究证明:不但 HLA 基因有重要作用,非遗传性(可能是环境)病原因素也很重要。这点在 1 型糖尿病中表现即很明显:单卵双生中,此病的同病率(concordance rate)约为 35% ~50%,强烈说明非遗传因素的病因作用。另一方面,HLA 相同的同胞手足间,同病率约 15% ~25%,而 HLA 单元型互异的同胞手足中,同病率约 1%,说明有几个基因在发

病机制上有重要作用,HLA 则是最重要的。第三,发现 HLA 分子在向 T 淋巴细胞呈递抗原时的生物学作用,得出的结论是:在这些有明显炎症成分的 HLA 相关疾病中,发病机制绝大多数都与 T 细胞的活化有关。

最后这条结论有个例外,即遗传性血色病(hereditary hemochromatosis),此病的候选基因是一个有缺陷的Ⅰ类样基因 *HFE*(或 HLA-H)。此基因的突变体等位基因(编码 HLA-A 300 千碱基端粒)与单元型 HLA-A3,B14 连锁不平衡。直到不久以前,发作性睡病(narcolepsy)还被普遍认为是另一例外,因为此病被认为是不存在炎症过程的。但是近来的研究提示它与含神经肽(下丘泌素,hypocretine)的下丘脑神经元破坏有关。由于已发现下丘泌素异常与人类、狗和小鼠中几种类型嗜睡病有关,因此认为含下丘泌素细胞的免疫破坏是此病发病基础。

HLA 相关疾病发生的分子机制仍在思考中。多数免疫学家认为非遗传性必要因素也许是与环境接触而产生的某种特异肽,如食物、变应原或感染性因素。就特定传染病如人类免疫缺陷病毒感染、疟疾、结核等而言,易感性也许是反映对病原体所产特定肽的结合(或未能结合),而这与发生有效免疫反应是息息相关的。但是除已知传染病外,多数病例都还未发现确切的病原因素。有人提出:这类疾病的发生机制,可能也与免疫系统成熟或激活的某一关键时刻,遭遇普通感染性因素有关。这类病例免疫系统的进袭可能已不限于病原因素,可能也会错误地指向自体组织成分。近来有资料提示 Epstein-Barr 病毒可能是某些系统性红斑狼疮病人的病原,这也支持这样的观点,即少数易感者是因感染某种广泛存在的病原体而发生自身免疫病的。

至少有一种病即乳糜泻(celiac disease),是与特定致病抗原有关。抗原是谷胶(gluten)中的麦胶蛋白(gliadin)成分,是膳食中小麦和另几种谷物的成分。现已证明乳糜泻患者有麦胶蛋白反应性 T 细胞,是疾病相关性 HLA-DQ 分子呈递抗原时被特异性激活的(相关分子是 DQ2 还是 DQ8,决定于病人表达的等位基因)。

遭遇某种病原性外界肽后发生炎症性损害的机制,还是一个重要谜团。在此还要重申:绝大多数 DQ2 和 DQ8 个体终生都在吃含谷胶的食物,但从未发生乳糜泻。还有一点也未明了:组织特异性自身免疫病时,何以特定靶组织的破坏是与某一特定致病事件相关。对此人们常常提出的是"分子模拟"(molecular mimicry)说,即病原肽偶被疾病相关性 HLA 分子结合后,与特定自体肽结构发生抗原性交叉反应。在这种情况下,据认为 T 细胞对自体组织的耐受性,可能已由自体与非自体区分的含糊性而被破坏,针对病原肽的免疫反应以后成为针对自身的肽和 MHC 复合物的免疫反应,而且反就可能已被扩增并为持久性。由于发现对自体蛋白的耐受性不仅决定于胸腺内 T 细胞受体选择,还涉及外周淋巴器官中潜在自体反应性 T 细胞的反应缺失(anergy)或主动抑制,使得以上设想更为深入人心。近来认为细微的结构改变可使与特定 MHC 分子结合的 T 细胞活化肽从 T 细胞激动剂转变为拮抗剂,反之亦然,也使上述设想得到进一步支持。

诊断考虑

由于 HLA 遗传与疾病易感性在很多疾病中的相关性都极强烈,因此提出这样的问题是可以理解的,即 HLA 组织测型在疾病诊断或在测定今后发生某一 HLA 相关疾病可能性上,是否能起到作用。由于具有某种 HLA 遗传特征的人,多数都不会发生 HLA 相关疾病,因此这个问题一般都可断然回答为"否"。而且任何有某一特定 HLA 等位基因存在的人,也不能据此而作出正面诊断。如一位 HLA-B27 阳性病人如有下背痛,但如无相应放射线征(第 279 章),是不能诊断为强直性脊柱炎的。另一方面,对某些病人来说,高度相关性标志物的缺如,倒是可能有诊断意义的。如一位 B27 阴性病人下背痛,放射线征可疑或无,这样的病人就不宜以初发强硬性脊椎炎来解释其背痛症状。同样,一位诉述白天睡眠过多的病人如无 HLA-DQ6,也不宜以散发性嗜睡病来解释他的症状。

在未来诊断的应用中,有一种可能性是很引人关注的,即在有某种 HLA 相关性疾病的家族中,根据免疫学侵袭迹象预测临床发病风险。如 1 型糖尿病,现在已有几项研究在家族中进行,为 HLA 相同的患者同胞手足,监护胰腺 β 细胞发生免疫学破坏的迹象,它可能在临床尚未发生糖尿病前数年先行出现。人们希望随着安全有效的免疫抑制剂的更多推出,有可能通过对前临床期的积极干预而收到防患于未然的积极效果。

推荐阅读

Gao X. Nelson GW, Karacki P, et al. Effect of a single amino acid change in MHI class Ⅰ molecules rate of progression to AIDS. N Engl J Med, 2001, 344:1668 - 1675.

作者等的卓越研究证明Ⅰ类 HLA 分子肽结合沟 1 个氨基酸的细微改变即与获得性免疫缺陷综合征的临床发展相关。

Klein J, Sato A. The HLA system. N Engl J Med, 2001, 343:702, 782 - 786.

有关主要组织相容性复合体的发现、遗传组构和生物学的综述，作者是本领域的权威。

Onengut-Gumuscu S, Concannon P. Mapping genes for autoimmunity in human: Type Ⅰ diabetes as a model. Immunol Rev, 2002, 190:182 - 194.

有关 1 型糖尿病遗传基础的当前认识，强调 HLA 和胰岛素基因区以及易感性基因鉴定的国际协作情况。

Ramos M, DeCastro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. Tissue Antigens, 2002, 60:191 - 205.

HLA-B27 与脊椎关节病素因的强烈相关性。

Undlien DE, Thorsby E. HLA associations in type Ⅰ diabetes: Merging genetics and immunology. Trends Immunol, 2001, 22:467 - 469.

有关 HLA 复合物中多个基因与 1 类糖尿病易感性或保护性的复杂关系的简要评述，主要报道转基因鼠的研究结果。

Yu D, Kuipers JG. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. Rheum Dis Clin North Am, 2003, 29:21 - 36.

复习 5 种革兰阴性细菌感染诱发的椎关节病及 HLA-B27 在发病机制中的作用。

(王贵才 译;卫亚莉,王小磊 校)



第 43 章
免疫性组织损伤的发生机制

Jane E. Salmon

调适性(继承性)免疫反应(adaptive immune response)是宿主防御感染的关键因素。它的突出特征是能以带有抗原特异性受体的淋巴细胞克隆性选择,识别抗原特异性。与感染性因素无关的抗原,也能引起调适性免疫反应。很多重要临床病变的特征是针对不适当抗原发生的正常免疫反应,一般是在无感染情况下发生的。针对非感染性抗原的免疫反应,见于变态反应(allergy)和自身免疫(autoimmunity)时,前者的抗原是一种无害外来物质,后者则是对自体抗原的反应。

调适性免疫反应时清除病原体的效应机制,与天然免疫(innate immunity)实际上是相同的。但调适性免疫反应的特异性抗原识别特征似乎是附属于天然免疫系统,因此天然免疫系统的炎症细胞和有关分子,都是B和T淋巴细胞效应功能所必需的。除引发保护反应外,还在变态、超敏和自身免疫等反应时引起组织损伤。

效应机制

抗体的效应功能几乎完全依托于天然免疫系统征集的细胞与分子。抗体是使抗原与非特异性炎症细胞结合的接合器(adapter),引起破坏性效应反应。抗体还能激活补体系统,提高抗原调理化作用,征集吞噬细胞,加剧(或"补充")抗体引发的损伤。产生的抗体同种型(isotype)或类别决定它所投入的效应机制。

免疫球蛋白的细胞结合受体是免疫级联系统中体液与细胞免疫间的联系,也是对外来和内源性调理化物的鉴定与破坏所必需的。这些以细胞为基础的抗体结合部位称为**Fc 受体**(Fc receptor),无论抗原特异性如何,都是与特定类别或亚类的抗原免疫球蛋白重链恒定区(Fc部)相互反应。本身并无特异性的辅助细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞等被征集,则以其Fc受体与抗原特异性抗体相互反应,参与炎症反应。针对不同免疫球蛋白同种型的各种受体,表达在不同效应细胞上。

IgG受体(FcγR)是以造血细胞表面分子在吞噬细胞(巨噬、单核和中性粒等细胞)、血小板、肥大细胞、嗜酸性粒细胞及自然杀伤(NK)细胞等处表达的另一类别受体。FcγR常表达为兴奋与抑制对。兴奋性FcγR的触发,激起吞噬反应、细胞介导的抗体依赖性胞毒作用、颗粒分泌以及炎症性介质如细胞因子、活性氧化剂和蛋白酶等的释出。FcγR族成员间结构上的大量差异,使得它们在结合能力、信号转导途径和胞型特异性表达模式等方面都不相同。正是这种多样性,使得IgG复合体能激活与炎症反应、宿主防御及自身免疫等有关的各种细胞功能。吞噬细胞活化是由兴奋性FcγR引发的,以利对有抗体包被的靶物的识别、摄取和破坏,而多价IgG与血小板上FcγR的结合则促使血小板聚集和血栓形成,与NK细胞上FcγR的结合则可介导抗体包被靶物的胞毒作用。

IgE与肥大细胞、嗜碱性粒细胞和活化嗜酸性粒细胞上高亲和性FcεR结合。FcεR与FcγR不同,后者是低亲和性,多价IgG是与抗原而不是循环中个别IgG分子结合,FcεR则能与单体IgE结合。单个肥大细胞可能配置有IgE分子,对很多不同抗原皆具特异性,并都与表面FcεR结合。居住在胃肠和消化道黏膜紧下方以及真皮的肥大细胞,如遇多价抗原,即与FcεR结合的表面IgE交联,促使含组胺的颗粒释出,产生细胞因子和其他炎症介质。IgE介导嗜酸性粒细胞活化,它们正常居留在呼吸、泌尿生殖和肠道上皮下方结缔组织中,此时即可释出高度毒性颗粒蛋白、自由基和化学介质如前列腺素、细胞因子、趋化因子等。局部炎症反应可因上皮细胞活化和更多嗜酸性粒细胞与白细胞的投入和激活而更为加剧。预装

颗粒和与游离单体 IgE 结合的高亲和性 FcεR,使之能对病原体或变应原在其进入人体的第一部位立即反应,带有 FcεR 的细胞即配置在此。

抑制性 FcγR 调节活化阈,终止兴奋信号,是调节效应功能的关键因素。由于抑制和兴奋 Fc 受体常共同表达在同一细胞,因此细胞对特定刺激作出的效应反应,是兴奋和抑制信号的平衡产物。抑制性 FcγR 能削弱 FcεR 激起的肥大细胞反应和 FcγR 在免疫复合物沉积处介导的炎症。

IgG 和 IgM 指引的效应作用,也能由补体系统的组分介导(第45章)。有抗原结合的多聚体免疫球蛋白能由经典途径激活补体,增强对抗原抗体复合物的吞噬,增加局部血管通透性,征集和激活炎症细胞。损害目标是抗体特定的,损伤程度则是免疫球蛋白和补体协同作用决定的。

抗原特异性效应 T 细胞也能引起组织损伤。记忆性 T 细胞遇见适当抗原时,即被激发而释出细胞因子和趋化因子,而使局部内皮细胞活化,征集和激活巨噬细胞及其他炎症细胞。T 细胞所产细胞因子引导的效应细胞或胞毒性 T 细胞本身,介导组织损害。T_H1 细胞产生 IFN-γ,激活巨噬细胞,造成损伤,而 T_H2 细胞则是产生 IL-4,IL-5 和酸趋素(eotaxin)(嗜酸性粒细胞特异性趋化因子),激起以嗜酸性粒细胞为主的炎症反应。

超敏反应

有遗传素因的人,可由无害性外界抗原激起调适性免疫反应和免疫记忆,并在再次接触该抗原时发生炎症反应。免疫系统对外界无害抗原(变应原,allergens)发生的这些"过度反应",即称超敏性(hypersensitivity)或变态反应(allergic reaction),造成组织损伤,并可引起严重疾病。超敏反应可按其发生的效应机制分为4型(表43-1)。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型超敏反应的效应物是抗体分子,而Ⅳ型反应是抗原特异性效应 T 细胞。

自身免疫病的特征是靶组织上有对自体抗原具有特异性的抗体和 T 细胞表达。自身免疫病时的抗原识别机制和导致组织损害的效应功能,与病原体和外界抗原引起的反应机制是相似的。这些机制很像某些超敏反应,也可作出相应分类(表43-2)。作用于细胞表面或胞外基质抗原的抗体引起的自身免疫病,相当于Ⅱ型超敏反应;形成免疫复合体以后在组织中沉积引起的疾病,相当于Ⅲ型超敏性;而由效应 T 细胞引起的疾病则相当于Ⅳ型超敏性。这些致病机制有些也在自身免疫病时出现。但自身免疫时的 IgE 反应与损伤无关。

Ⅰ型超敏反应

Ⅰ型超敏反应(图43-1)是抗原与肥大细胞上 FcεR 结合的抗原特异性 IgE 相互作用,致使肥大细胞活化而激活的蛋白水解酶和毒性介质如组胺等,立即由预成颗粒释出,细胞因子、趋化因子和白(细胞)三烯等,则是活化后合成的。这些介质共同促使血管通透性增加;分解组织基质蛋白;促使嗜酸性粒细胞生成和活化(白介素〈IL〉-3,IL-5,粒-巨噬细胞集落刺激因

表 43-1

免疫机制所致四型主要超敏反应*

免疫特异性	Ⅰ型 IgE 抗体	Ⅱ型 IgG 抗体	Ⅲ型 IgG 抗体	Ⅳ型 T 细胞		
				T_H1 细胞	T_H2 细胞	T 细胞
抗原	可溶抗原变应原	细胞或基质相关抗原	可溶抗原	可溶抗原	可溶抗原	细胞相关抗原
效应机制	FcεRⅠ或 FcγRⅢ依赖性肥大细胞活化,释出介质或细胞因子	$FcγR^+$ 细胞(吞噬细胞,NK细胞),补体	$FcγR^+$ 细胞,补体	巨噬细胞活化	嗜酸性粒细胞活化	直接胞毒作用
举例	系统性过敏反应,哮喘,变应性鼻炎,荨麻疹,血管性水肿	某些药物反应和输血不合反应	Arthus 反应及其他免疫复合物介导的反应(血清病,亚急性细菌性心内膜炎)	接触性皮炎,结核菌素反应	慢性变应性炎症(慢性哮喘,慢性变应性鼻炎)	接触性皮炎(毒漆,野葛)某些病毒感染的细胞反应,某些移植物排异反应

* 超敏反应由 Coombs 和 Gell(1963年)分为4型,后由 Janeway 及其同事等(2001年)修订。

表 43-2

自身免疫病按组织损伤机制的分类

超敏反应	自身免疫病	自身抗原
Ⅱ型		
作用于细胞表面抗原的抗体	自身免疫溶血性贫血	Rh 血型抗原，Ⅰ抗原
	自身免疫血小板减少性紫癜	血小板整联蛋白糖蛋白Ⅱb:Ⅲa
作用于受体的抗体	Graves 病	促甲状腺激素受体刺激性抗体
	重症肌无力	乙酰胆碱受体(拮抗性抗体)
作用于基质抗原的抗体	Goodpasture 综合征	基底膜胶原(Ⅳ型胶原 α3 链)
	寻常天疱疮	表皮钙黏着蛋白(桥粒芯糖蛋白)
Ⅲ型		
免疫复合体病	混合型特发性冷球蛋白血症	类风湿因子 IgG 复合体(有时有丙肝抗原)
	系统性红斑狼疮	DNA，组蛋白，核糖体，RNA 蛋白
Ⅳ型		
T 细胞病	胰岛素依赖性糖尿病	胰腺 β 细胞抗原
	类风湿性关节炎	未知滑膜关节抗原
	多发性硬化	髓磷脂碱性蛋白，蛋白脂质蛋白

子〈GM-CSF〉)；并使效应白细胞进入(肿瘤坏死因子〈TNF〉-α，血小板活化因子，巨噬细胞炎症蛋白〈MIP〉-1)，平滑肌收缩，刺激黏液分泌，加强 T_H2 细胞反应(IL-4，IL-13)。嗜酸性和嗜碱性粒细胞经细胞表面 FcεR 激活，迅速释出高度毒性颗粒蛋白(大碱性蛋白，嗜酸性粒细胞过氧物酶，胶原酶等)，在较长时期内，产生细胞因子(IL-3，IL-5，GM-CSF)，趋化因子(IL-8)，前列腺素，白三烯等，促使上皮细胞、白细胞和嗜酸性粒细胞活化，以强化局部炎症，也使组织损伤更为加重。

带有 FcεR 的效应物以协同方式作用。由肥大细胞产物引起的速发型变应性炎症反应，继以涉及酸性、碱性和 T_H2 淋巴等细胞的征集和活化的后期反应。由 IgE 介导的反应表现决定于肥大细胞活化部位。全身各处血管和上皮组织中都有肥大细胞存在。致敏宿主(对抗原发生 IgG 反应的个体)再次接触抗原，只在肥大细胞遭遇该抗原时才会发生Ⅰ型超敏反应。吸入抗原可使支气管收缩，黏液分泌增多(哮喘与变应性鼻炎)，吃进抗原可使蠕动和分泌增多(腹泻与呕吐)，而皮下抗原则使血管通透性增加和肿胀(荨麻疹与血管性水肿)。血源性抗原可致系统性肥大细胞活化，毛细血管通透性增加，血压下降，组织肿胀，平滑肌收缩，都是系统性过敏(性休克)的特征。

Ⅱ型超敏反应

Ⅱ型超敏反应(图 43-2)是细胞表面或基质相关抗原的化学修饰引起的，因为免疫系统不能耐受由此产生的"外来"表位。B 细胞对此抗原刺激作用的反应是产生与这些修饰细胞结合的 IgG，使之对由补体活化、吞噬作用和抗体依赖性细胞毒作用造成的破坏易感。

临床上药物与血液组分相互作用，致使细胞抗原发生改变时，即可见到这种现象。免疫机制所致红细胞破坏引起的溶血性贫血和血小板破坏引起的血小板减少，都是某些药物不良影响造成的Ⅱ型超敏反应。具有化学反应的药物分子，与红细胞或血小板表面共价结合。人类蛋白经此修饰形成的新表位，少数

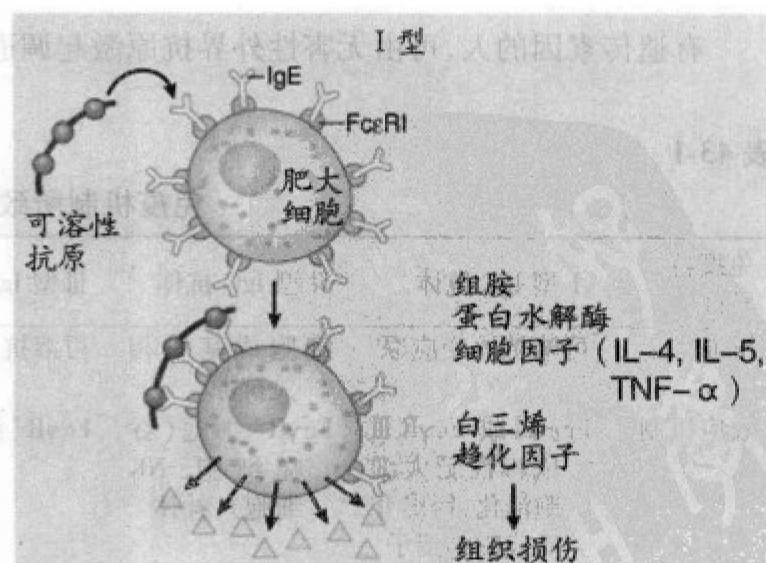


图 43-1　Ⅰ型超敏反应。此型反应是 IgE 诱导肥大细胞活化引起的。肥大细胞上的交联 FcεR，因抗原与 FcεR 结合的抗原特异性 IgE 相互作用而被激发，释出含组胺和蛋白酶的预成颗粒。细胞因子、趋化因子和脂类介质都是细胞激活后合成的。

人的免疫系统即可认作"外来抗原",促使 IgM 和 IgG 抗体生成,而与药物及细胞表面蛋白结合物反应。青霉素特异性 IgG 与红细胞表面的青霉素修饰蛋白结合。这些抗体与血细胞的结合,即可促使补体级联反应的活化。补体组分 C1~C3 活化,促使 C3b 与红细胞膜共价结合,而使循环中红细胞对脾或肝中带有 FcγR 和补体受体的巨噬细胞吞噬作用易感。补体组分 C1~C9 活化,形成攻膜复合体(membrane attack complex),促使红细胞在血管内溶解。何以少数人会因用药而发生Ⅱ型超敏反应,诱发因素仍未明了。青霉素、奎尼丁和甲基多巴都能通过这种机制发生溶血性贫血及血小板减少。又如肝素所致血小板减少或血栓形成,是一种危及生命的严重并发症,约见于1%~3%应用肝素的病人。肝素、人血小板因子4及其抗体与肝素复合物、血小板 FcγRⅡA 和脾 FcγR(能清除调理化血小板)等的相互作用,都与此病的发生机制有关。

作用于细胞表面或细胞外基质抗原的自体抗体,以类似Ⅱ型超敏反应的机制造成组织损伤。自身免疫溶血性贫血时,抗红细胞的 IgG 或 IgM 抗体使细胞受到破坏,是因为调理化细胞(有 IgG 或 IgM 与补体包被)将被肝、脾中吞噬细胞清除出循环,或因攻膜复合体的形成而溶解。自身免疫血小板减少性紫癜时的血小板破坏,发生机制亦与此相似。有核细胞由于表达膜结合性补体调节蛋白(第45章),因此对攻膜复合体的溶解作用敏感性较低,但如有抗体包被,也会成为吞噬及抗体依赖性胞毒作用的目标。这是

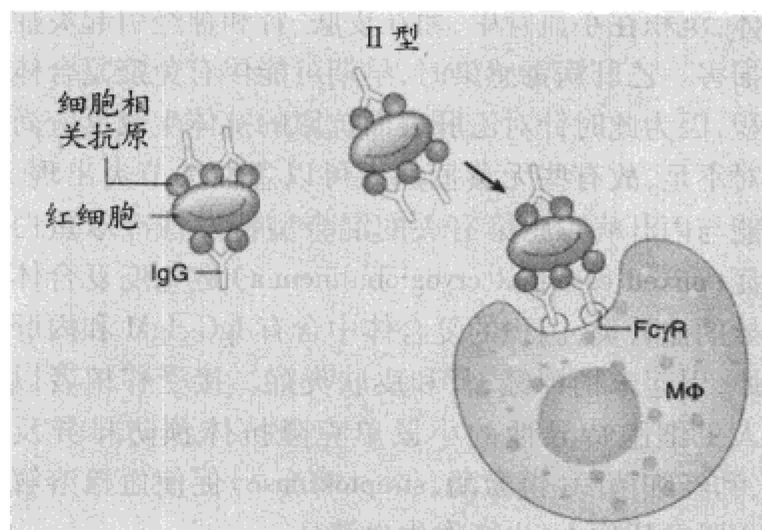


图43-2 Ⅱ型超敏反应。此型反应是由针对细胞表面或基质抗原的 IgG 引起的,经 FcεR 和补体启动的效应反应。这些途径作用的大小,视 IgG 亚类和抗原性质而异。本图只反映 FcγR 介导的巨噬细胞(MΦ)吞噬作用。补体组分活化可使 C3b 与红细胞膜结合,使红细胞对吞噬作用易感,而有攻膜复合体形成,导致细胞溶解。

自身免疫和同种免疫性中性粒细胞减少的发生机制。

能识别组织内或细胞外抗原的 IgG 和 IgM 抗体,通过 FcγR 和补体机制引起局部炎症性损伤。寻常天疱疮(pemphigus vulgaris)是角化细胞间丧失黏合性而发生的一种严重疱疹病,系抗细胞外部分的桥粒芯蛋白3(desmoglein 3)的自体抗体所致,该蛋白是表皮角质细胞的胞间黏合结构。Goodpasture 综合征是Ⅱ型超敏反应的另一例证,原因为肾小球和肺基底膜有针对Ⅳ型胶原(基底膜中胶原)α3 链的抗体沉积。与组织结合的自体抗体通过 FcγR 激活单核、中性和嗜碱性粒细胞,释出蛋白酶、活性氧化剂、细胞因子和前列腺素。局部补体特别是 C3a 活化,征集并激活炎症细胞,也使组织损伤更为扩大。附近细胞可因攻膜复合体的装配或因 FcγR 引发的抗体依赖性胞毒作用而溶解。

抗细胞表面受体的抗体可因刺激或阻断受体功能而致病。重症肌无力(myasthenia gravis)时,横纹肌上抗乙酰胆碱受体的自体抗体与受体结合,使之在溶酶体内化和降解,神经肌肉传递效能减低,致使肌肉进行性无力。Graves 病的情况则与此相反,自体抗体是起激动作用。促甲状腺激素(TSH)受体的自体抗体与该受体结合,模拟天然配基作用,可使甲状腺激素产生过多,破坏反馈性调节,导致甲状腺功能亢进。

Ⅲ型超敏反应

Ⅲ型超敏反应(图43-3)是组织中有可溶性小免疫复合体沉积引起的,内含抗原和针对这些抗原的高亲和性 IgG 抗体。局部免疫复合体沉积,激活带 FcγR 的肥大细胞和吞噬细胞,启动补体级联反应,最终都是造成组织损伤。

所有抗体反应都有免疫复合体生成。但是免疫复合体的生成和命运又决定于抗原和抗体的生物物理和免疫学性质,包括抗原大小、净电荷、抗原价;抗体类别与亚类、抗原抗体相互作用的亲和性、抗体净电荷和浓度;现有抗原与抗体摩尔比;免疫复合体与补体系统蛋白相互作用能力等。抗原的物理大小和效价、抗体对该抗原的缔合常数(association constant)、抗原与抗体的摩尔比和反应物绝对浓度等,都对免疫复合体的晶格大小有很大影响。较大凝聚体更易与补体结合,可供补体和 FcγR 结合的多价配基系列更大,也更易为肝脾中单核吞噬细胞摄取而由循环清除。抗原过多时形成的免疫复合体较小(如免

疫反应早期形成的复合体），在血液中循环，沉积在血管中，在此引起炎症反应，并因 FcγR 与补体受体的相互作用而造成组织损伤。

Arthus 反应是局限性Ⅲ型超敏反应的实例。皮下注射可溶性蛋白抗原于已有抗致敏抗原的 IgG 抗体的人，即可诱导此型反应。局部形成免疫复合体，并与肥大细胞和吞噬细胞上的 FcγR 结合，即可释出炎症性介质，而使血管通透性增加，诱导白细胞进入和活化，损伤亦更扩大。补体亦被激活并使炎症加剧。

血清病（serum sickness）是系统性Ⅲ型超敏反应，历史上是报道于为细菌感染而注射治疗性马抗血清的病人。通常血清病是在注射大量可溶性抗原后发生的。临床表现如发冷发热、皮疹、关节炎、肾小球肾炎等。接触后 7～10 日发病。此时已有针对外来蛋白的抗体产生，并与循环中的这些抗原形成免疫复（合）体。沉积在血管中的免疫复合体，激活吞噬细胞和补体，引起广泛组织损伤和临床症状。但影响是暂时性的，抗原清除后即可消失。

慢性感染时有一种类似血清病的综合征发生，患者虽有持续免疫反应，仍有病原体持续存在。亚急性细菌性心内膜炎（subacute bacterial endocarditis）时抗体持续产生，但却未能消除感染的微生物。随着病原体的增生，又有新的抗原产生，在循环中形成免疫复合体，沉积在小血管中，而在皮肤、肾和神经引起炎症性损害。乙肝病毒感染时，早期可能伴有免疫复合体沉积，因为此时针对乙肝表面抗原的抗体生成反应尚相对不足，故有些无黄疸病人可以急性关节炎出现。可能与丙肝病毒感染有关的混合型特发性冷球蛋白血症（mixed essential cryoglobulinemia）是免疫复合体介导的血管炎，沉积的复合体中含有 IgG、IgM 和丙肝抗原，引起末梢神经、肾和皮肤炎症。接受移植者以对人 T 细胞特异性的小鼠单克隆抗体预防排异反应，和经细菌酶（链激酶，streptokinase）促使血栓溶解的心肌梗死病人，也能发生血清病。

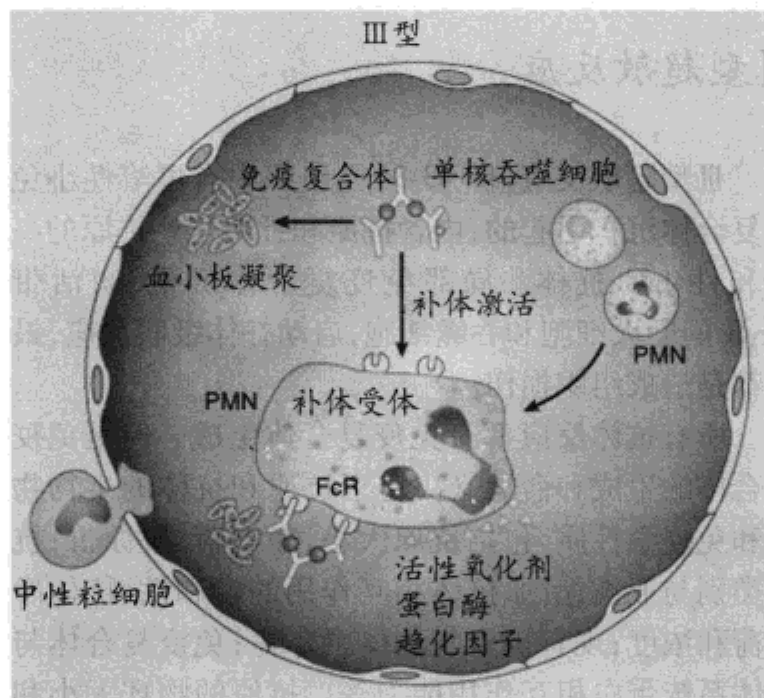


图 43-3 Ⅲ型超敏反应。此型反应是由针对可溶性抗原的 IgG 介导的。局部沉积的免疫复合物激活带 FcγR 的肥大细胞、单核细胞、中性粒细胞和血小板，引发补体级联反应，造成组织损伤。C3a 和 C5a 生成征集和刺激炎症细胞，并使效应物功能扩增。PMN = 多形核白细胞（即中性粒细胞）。

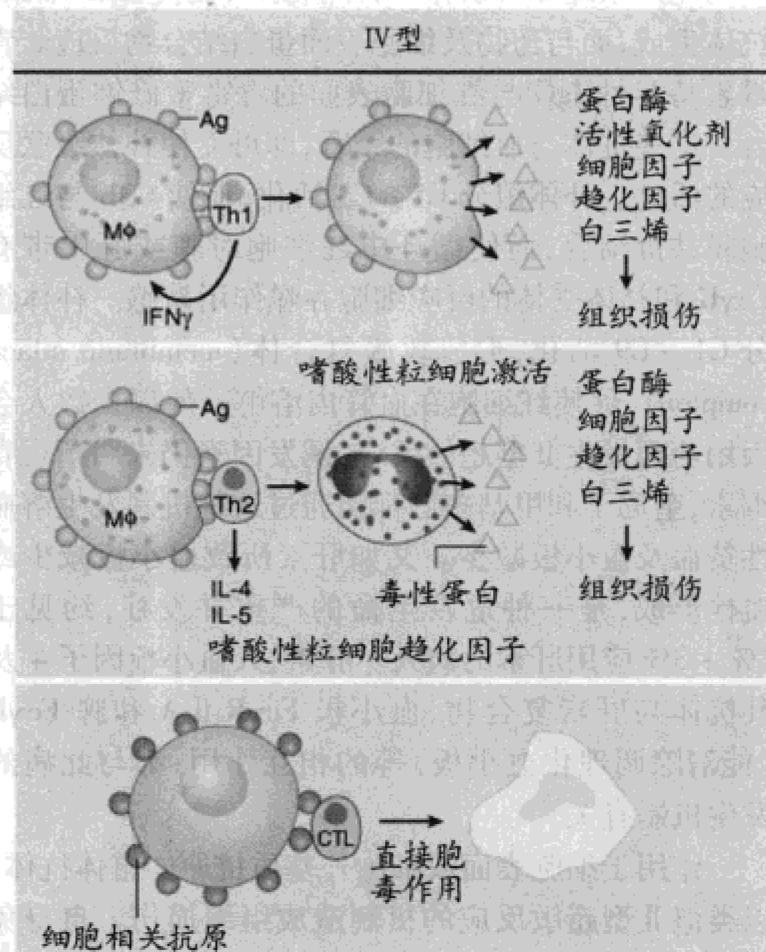


图 43-4．Ⅳ型超敏反应。此型反应是 T 细胞通过 3 种不同途径介导的。首先 T_H1 细胞识别可溶性抗原，释出 IFN-γ 以激活效应细胞（此处为巨噬细胞），引起组织损伤。T_H2 介导的反应以嗜酸性粒细胞为主。T_H2 细胞产生的细胞因子，征集和激活嗜酸性粒细胞，使之脱颗粒而造成组织损伤。第 3 条途径损害是胞毒性 T 细胞直接造成的。（Ag = 抗原。）

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）是免疫复合体介导的自身免疫病原型，特征是循环中有抗普通细胞组分（一般是 DNA 和 DNA 结合蛋白）的 IgG，皮肤、关节和肾小球中都有小免疫复合体沉积，FcγR 在引起局部组织损害中作用显著。

Ⅳ型超敏反应

Ⅳ型超敏反应(图 43-4)即**迟发型超敏反应**(delayed - type hypersen sitivitip),是抗原特异性效应T细胞介导的。此型反应不同于其他超敏反应的特点是从接触抗原后到反应出现前的时间滞后(1~3日)。巨噬细胞或树突细胞摄取、处理和呈递抗原。T_H1效应细胞识别特异性抗原,但这类细胞数量少,须经一定时间才能到达现场,在抗原刺激下释出趋化因子,调集巨噬细胞驰赴该处,释出细胞因子,引起组织损伤。IFN-γ激活巨噬细胞,使之释出炎症介质,而TNF-α和TNF-β则是激活内皮细胞,提高血管通透性,损伤局部组织。Ⅳ型超敏反应的原型是结核菌素试验,但接触致敏性抗原(如毒漆及某些金属)也能发生类似反应,表皮出现红斑、细胞浸润、水疱等损害。CD8 T细胞也能以其直接毒性作用而造成损伤。

T_H1介导的超敏反应效应器是巨噬细胞,T_H2介导的反应则以嗜酸性粒细胞为主。慢性哮喘时,T_H2效应性T细胞与组织损害有关。T_H2细胞产生细胞因子,征集和激活嗜酸性粒细胞(IL-5和嗜酸性粒细胞趋化因子),并因脱粒而使组织损伤更为加重,气道出现慢性不可逆性损害。

有些自身免疫病时,效应T细胞特异性识别自体抗原,即以直接胞毒作用或以激活巨噬细胞引起的炎症反应而造成组织损害。1型胰岛素依赖性糖尿病时,胰岛β细胞的破坏是T细胞介导的。产生IFN-γ的T细胞对髓磷脂(myelin)碱性蛋白为特异性,已发现与多发性硬化(multiple sclerosis)有关。类风湿性关节炎是另一自身免疫病,至少部分是由活化T_H1细胞引起的。

推荐阅读

Jeneway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th ed. New York: Garland Publishing, 2001.

有关免疫学和免疫生物学原理的杰出专著。

McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS, Zimmerman GA. Cell-cell interactions: leukocyte-endothelial interactions. Curr Opin Hematol, 2003, 10: 150 - 158.

细胞-细胞相互作用与白细胞-内皮细胞相互作用在炎症多步过程中的作用。

(王贵才 译;王小磊,卫亚莉 校)



第44章 炎症和组织修复机制

Gary S. Firestein

炎症(inflammation)是复杂而高度调控的过程,可由多种刺激触发,包括病原体、有害理化因素和自身免疫反应等。此后出现的系列反应,可归纳为"红、肿、热、痛"("*rubor et tumor cum calore et dolore*")等症候。与此相应的则是毛细血管径增大、血管通透性增加、白细胞汇聚和炎症介质的释出。正常生理状况下,反应是在高度调控下发生的,使之不致遭受更多损伤,已受伤害的组织则被清除。但在疾病状态下,病理性炎症能使细胞外基质(ECM)受到显著破坏,脏器功能亦可发生异常改变。

炎症反应的启动

直接外伤引起的组织损伤,伴有微血管损害、白细胞经管壁外逸、血浆和蛋白向组织中渗漏(图44-1)。由创伤或有害刺激引起时,先在损伤的血管处发生血凝,在此过程中,血小板释出纤维蛋白原、纤连蛋白(fibronectin)、血小板反应蛋白(thrombospondin)和von Willebrand因子,形成同型凝聚和对胶原的黏附。由此形成的血栓,不但可作机械性充填物,并因血管活性胺(如5-羟色胺)的释出而启动炎症级联反应,释出溶酶体蛋白酶,并有类花生酸(类二十烷酸)产物形成。血小板还能启动愈合过程,释出生长因子如血小板生长因子(PDGF)和转化生长因子β(TGF-β)。

由病原体触发炎症时,作为天然免疫反应的一部分,驻地吞噬细胞被细胞膜上表达的模式识别受体刺激。这些受体包括蛋白的Toll样受体(TLR)族,能识别哺乳动物宿主正常情况下不会见到的微生物病原体上的分子结构。迄今已鉴定到的TLR中,也许研究最多的是TLR2和TLR4。前者主要由肽聚糖和脂蛋白激活;后者则由脂多糖(LPS或内毒素)和脂磷壁酸(lipoteichoic acid)激活。此外,TLR9是被CpG丰富的非甲基化细菌序列激活。这种原始免疫反应能激起一套固定系列事件,包括转录因子NFκB以及一系列促炎基因的活化。微生物刺激识别范围和范围广泛的信号转导途径,可因TLR胞质内域的结构多样性、杂二聚化能力以及与组织特异性辅助分子的结合而更为增加。

除了经TLR的天然免疫反应外,细菌还能被特异免疫球蛋白调理化,即通过激活经典性补体途径,或由旁路(alternative pathway)直接与补体相互作用(如LPS)。人类免疫反应的其他组分,也能引发炎症。如普通吸入蛋白即**空气变应原**(aeroallergen),也能与IgE抗体结合,促使肥大细胞脱颗粒而激起速发型超敏反应。由此释出可溶性炎症介质如组胺,对哮喘病人即可引起剧烈急性气道炎症,而使支气管平滑肌反应亢进。不仅如此,在另外一些情况下如类风湿性关节炎,甚至可在未鉴定到触发因素时即因急性炎症介质的异常释出而导致慢性破坏性病变。

组织损害介质

起始刺激后,即有大量炎症细胞涌入损伤处。驻地细胞如血管内皮细胞(EC)、树突细胞和间质成纤维细胞作出的反应是释出可溶性介质如二十烷酸类和促炎细胞因子。这些介质加剧炎症反应,征集更多白细胞。局部刺激细胞和新到达的炎症细胞一起,以后释出直接效应分子,包括高度毒性的小分子氮和氧的活性中间产物和各种蛋白酶,主要是基质金属蛋白酶(MMP)、丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶等,作用是破坏感染物和损伤细胞,清理伤害部位,以利组织修复。急性炎症机制通常在周密平衡和调控下,长期刺激亦能造成严重组织破坏。但在多数情况下,正常

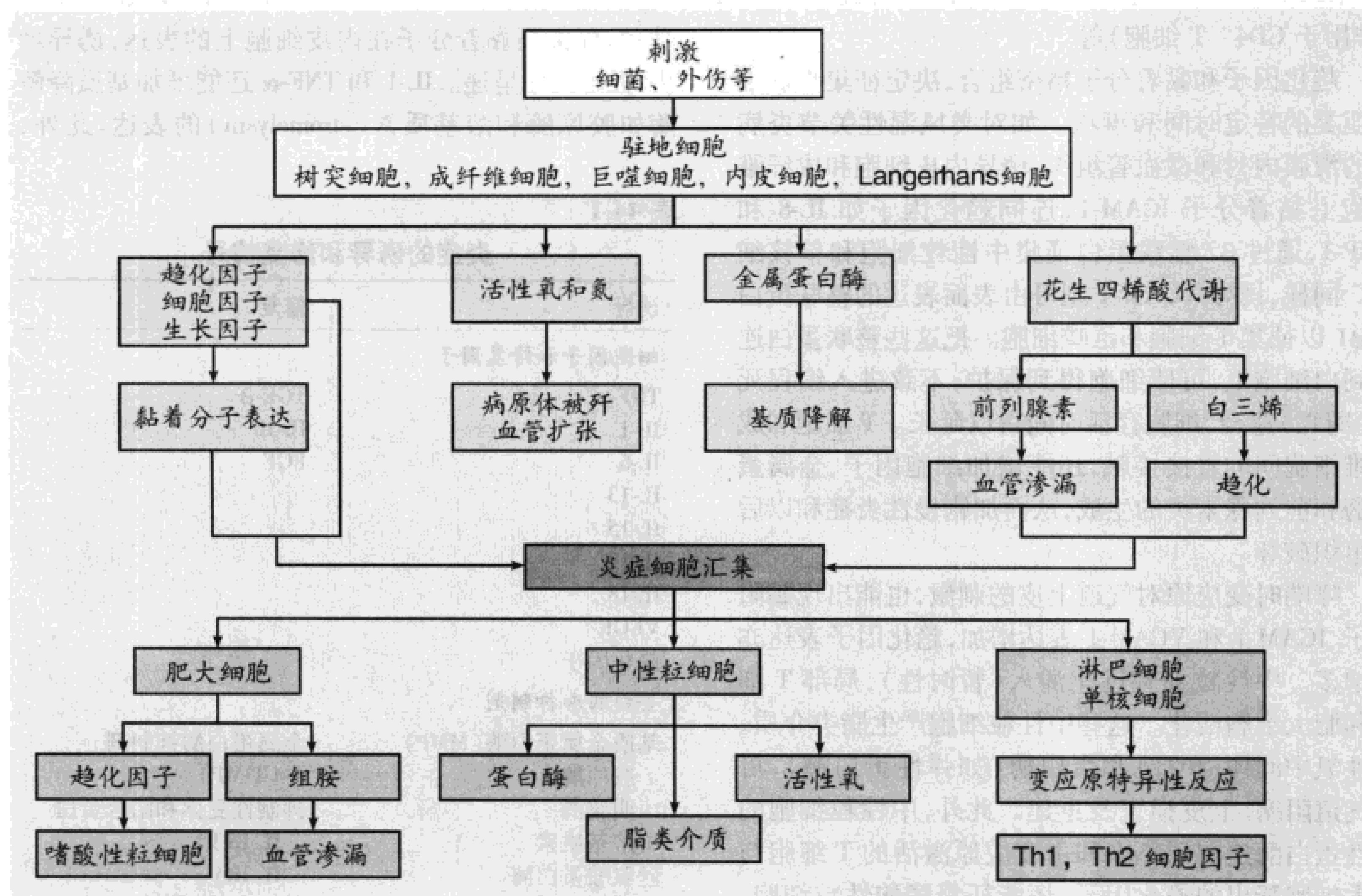


图44-1 炎症启动途径。殊途同归,最终都是在受累组织中征集和激活细胞。

生理反应都是高度协调的进程,以蛋白酶重塑胞外基质(ECM),以利创口愈合的进行而不是造成组织破坏。

细胞反应

组织损害初发部位的炎症细胞浸润,是以有序方式推进的。开始是驻地细胞(包括间质成纤维细胞和血管内皮细胞)释出趋化因子和可溶性介质。由此发出的信号,可使局部黏着分子情况发生改变,形成趋化梯度(chemotactic gradient),从血流征集细胞。多形核白细胞(PMN)是首先驰赴损伤部位的炎症细胞。以后特化单核细胞也因下游信号的加强而被征集来。

在发起猛攻前,组织成纤维细胞和血管内皮细胞一般都是静息的。但经激发即可增生并向损伤处迁徙,还能大量合成细胞因子、蛋白酶和ECM组分。释出的生长因子如碱性成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子,促使血管新生(形成新血管)。局部释出的这些生长因子连同粒－巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)一起,促使细胞增生,炎症反应加剧。此外,成纤维细胞和内皮细胞还分泌一种新的ECM蛋白如胶原、纤连蛋白和层黏连蛋白(laminins),以及基质金属蛋白酶和其他ECM消化酶。蛋白酶和ECM生成的平衡,视炎症过程中的组织重建情况而异。最初反应是有利于蛋白酶解活力以清除下部损伤组织。以后则转而更多产生新ECM以利修复和创口愈合。

与ECM中蛋白分解性改变协调进行的是内皮细胞的形态学改变,影响到它的屏障功能。内皮细胞紧密连接(tight junctions)的破坏,使得血管通透性增加,由血液供应的ECM蛋白如纤维蛋白原、纤连蛋白、玻连蛋白(vitronectin)等得以到达管周ECM,与原有ECM相互作用,即能为黏着分子亚类如整联蛋白α5β1、αvβ3等组装新配基。血管通透性增加和黏着分子情况的改变,连同趋化分子的释出,可使白细胞涌入并滞留在炎症部位。涉及的趋化因子包括单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、IL-8(作用于中性粒细

胞)、RANTES①(作用于单核和嗜酸性粒细胞)、IL-6(作用于 $CD4^+$ T 细胞)等。

趋化因子和黏着分子精密组合,决定征集炎症细胞亚类的特定时间和事项。如对类风湿性关节炎病人的滑膜内衬和微血管组织,诱导内皮细胞和成纤维细胞上黏着分子 ICAM-1,连同趋化因子如 IL-8 和 MCP-1,通过 β2 整联蛋白征集中性粒细胞和单核细胞。同样,诱导 VCAM-1 则可由表面表达的整联蛋白 α4β1 以征集 T 细胞和巨噬细胞。把这些整联蛋白连接到白细胞上,可使细胞得到保护,不致进入编程死亡(凋亡)途径,细胞存活时间得以延长。T 细胞和成纤维细胞间的直接接触,还能增加细胞因子、金属蛋白酶和前列腺素类的生成,从而加剧慢性炎症和以后的组织破坏。

哮喘时变应原对气道上皮的刺激,也能出现黏附分子、ICAM-1 和 VCAM-1 表达增加,趋化因子表达亦见增多。中性粒细胞迅速涌入(暂时性),局部 T 细胞和肥大细胞活化。这些中性粒细胞产生脂类介质、活性氧中间体(ROT)和蛋白酶(如弹性蛋白酶),可使气道阻塞、上皮损害及重建。此外,中性粒细胞的弹性蛋白酶连同征集来和由变应原激活的 T 细胞与肥大细胞释出的趋化因子,还能征集嗜酸性粒细胞。在哮喘病人的发炎气道中,嗜酸性粒细胞的总数长期增加,在此起中心效应细胞作用。用于这种特异性炎症细胞型的趋化因子是 IL-5、RANTES① 和酸趋化因子(嗜酸性粒细胞趋化因子,eotaxin)。它们的激活和集结则可促使毒性碱性蛋白及脂类介质如半胱氨基白三烯(cysteinyl-leukotrienes)释出,共同造成哮喘时支气管上皮明显损害和气流受阻。

可溶性介质

除了局部细胞活化和白细胞集结外,炎症反应还须有可溶性介质生成(表 44-1)。像细胞因子一样,有时这些产物在细胞间形成初级通联系统,协调以后的浸润和活化过程。有些介质如活性氧(reactive oxygen)则可作为直接效应器,杀死病原体。伤及正常组织则是这些活动的不幸副产品。

促炎细胞因子

促炎细胞因子(proinflammatory cytokines)主要来自巨噬细胞和成纤维细胞,也是激活免疫系统的主要介质。现已发现十多种因子,可能以 IL-1 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)最为重要。IL-1 和 TNF-α 有多种功效,能提高黏着分子在内皮细胞上的表达,诱导增生,促进抗原呈递。IL-1 和 TNF-α 还能增加基质降解酶如胶原酶和溶基质素(stromelysin)的表达。此外,

表 44-1

炎症的诱导和修复信号

诱导	修复
细胞因子和修复因子	
TNF-α	TGF-β
IL-1	IL-10
IL-6	FGF
IL-13	
IL-15	
IL-17	
IL-18	
VEGF	
趋化因子	
蛋白酶和抑制剂	
基质金属蛋白酶(MMP)	金属蛋白酶抑制剂(TIMP)
胶原酶	
明胶酶	抑制性受体和结合蛋白
溶基质素	IL-IR Ⅱ
丝氨酸蛋白酶	IL-IRa
胰蛋白酶	IL-18 结合蛋白
糜蛋白酶	护骨素
半胱氨酸蛋白酶	$α_2$ 巨球蛋白
解联蛋白和金属蛋白酶族(ADAM)	丝氨酸蛋白酶抑制剂(SERPIN)
有血小板反应蛋白-1 重复的 ADAM 相关族(ADAMT)	
小分子	
前列腺素(特别是 PGE_2)	脂氧素
白三烯(特别是 LTC4,-D4,-E4)	环戊酮前列腺素
	抗氧化剂
C3a 和 C5a	
组胺	
缓激肽	
活性氧	
活性氮	
凋亡调节剂	
可溶性 Fas 配基	Fas 配基
	活性氧
	活性氮

TNF = 肿瘤坏死因子;TGF = 转化生长因子;IL = 白介素;FGF = 成纤维细胞生长因子;VEGF = 血管内皮生长因子。

①RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted. 字面含义为由激活调节、正常 T 细胞表达并可能分泌的(趋化因子)。

——译者

还能促进炎症性介质如前列腺素 E_2(PGE_2)由成纤维细胞的合成。给动物直接注射这些细胞因子,能诱导局部炎症反应,IL-1 和 TNF-α 封闭则能消除很多炎症性疾病动物模型的损害。人类现已有 IL-1 和 TNF-α 抑制剂可用于炎症性病变(如类风湿性关节炎)。

IL-1 和 TNF-α 只是急性细胞因子反应的小部分。还有很多其他因子也参与其事,如 IL-6 和 T 细胞因子,前者诱导急性期反应物,后者可使免疫反应偏向 Th1 和 Th2 表型(第41章)。GM-CSF 除促使骨髓产生更多粒系细胞外,还能增加 HLA-DR 表达,提高抗原特异性反应。专门起趋化作用的细胞因子即**趋化因子**(chemokines),征集特定细胞型驰赴损伤部位。这些分子中,有些通过 G-耦联受体直接激活中性粒细胞效应功能。T 细胞的淋巴因子 IFN-γ,虽然一般认为是 T 细胞激活后发生的第二波组成部分,但也能诱导 HLA-DR,增加内皮细胞黏附分子表达,抑制胶原生成。白血病抑制因子、IL-17(T 细胞产生的促炎因子)、IL-18 和很多其他因子,都参与这个复杂的细胞因子网络。

在某些疾病状态如类风湿性关节炎时,这些自分泌和旁分泌细胞因子网络估计在炎症持续进行中起到重要作用。特别是类风湿性关节炎,临床即表现为关节炎症即滑膜炎的推进。IL-1 和 TNF-α 对滑膜持续发炎至关重要,但也有越来越多的证据表明 IL-15 也以促使 TNF-α 产生增多而参与其事。IL-17 可使滑膜细胞活化,IL-18 则能促使 T 细胞向 Th1 表型分化。变应性(过敏性)关节炎时,IL-13 是核心促炎细胞因子。它是通过与细胞表面 IL-4 受体结合而起作用的,缺乏 IL-4Rα 的小鼠,已发现对哮喘有相对抗拒性。不仅如此,鼠肺 IL-13 表达过度,能引起炎症、黏液分泌过多、上皮下纤维化和产生嗜酸性粒细胞趋化因子。向小鼠气道直接注入 IL-13,可致反应亢进、嗜酸性粒细胞增多和免疫球蛋白(IgE)生成增多。此外,小鼠哮喘模型应用可溶性 IL-13 受体,能起拮抗剂作用,减少黏液产生,支气管反应亢进的现象也能减轻。

免疫复合物和补体

补体系统是一种古老的防御机制,由两条途径链接天然与体液免疫。由 IgG 和 IgM 免疫复合体激活的经典途径和细菌产物直接激活的旁路,都会聚到补体第3成分即 C3,释出蛋白分解碎片,使炎症反应和由此介导的组织损伤更为加剧。过敏毒素 C3a 和 C5a,直接增加血管通透性和平滑肌收缩。C3a 和 C3a desArg 参与末梢血中单核细胞的 TNF-α 和 IL-1β 的调节。C5a 还促使肥大细胞释出组胺,从而通过间接途径,增加血管通透性。C5a 还能激活白细胞,提高它们的趋化、黏着和脱颗粒作用,释出蛋白酶和毒性代谢物。C5b 附着在细胞和微生物表面,也是组装 C5b-9 攻膜复合体(membrane attack complex)的第1组分,炎症状态如免疫性血管炎和心肌梗死处即有其沉积。

系统性红斑狼疮时,随着病情的加剧,补体蛋白活化失控,尽管合成增多,由于消耗更多,血浆 C3 和 C4 总水平仍常减低。以后中性粒细胞和内皮细胞活化,诱导中性粒和内皮细胞黏着,而在系统性红斑狼疮再发时发生细胞闭塞性血管病。因此系统性补体和内皮细胞活化可在无免疫复合物沉积的情况下造成微血管损伤,引起不同脏器的病变,包括肾(肾小球肾炎)、肠(肠系膜循环障碍所致肠炎)、肺(白细胞隔绝所致急性低氧血症)和脑(微梗死和发炎)等。

二十烷类

除细胞因子和免疫复合物外,局部炎症反应还促使二十烷类(eicosanoids)释出,为脂类衍生分子。由于细胞膜中就有脂类,因此可以及时用于保护性分子的合成。这些介质就在合成处或其紧邻处发出信号,因为它们的半衰期很短,不过数秒到数分钟。它们都无储备,而是细胞膜在需要时新合成的,当细胞因机械性损伤、细胞因子、生长因子和其他刺激被激活时,即可释出花生四烯酸(二十碳四烯酸)(arachidonic acid)。胞质溶浆中磷脂酶 A2(cPLA2)是二十烷类产生的关键酶。cPLA2 向核包膜、内质网和 Golgi 器转移,是细胞特异性、激发依赖性过程,到达这些部位,即可与环氧合酶(合成前列腺素时)或 5-脂氧合酶(合成白三烯时)相互作用。急性炎症时的发生时序可能是由二十烷类转换控制的。巨噬细胞和成纤维细胞接触 IL-1 或 TNF-α 后对诱导型环氧合酶(COX-2)的诱导,能对这种转换起到部分介导作用。

前列腺素

损伤细胞的质膜经磷脂酶作用释出二十烷四烯酸(AA),并由环氧合酶和特定异构酶代谢,生成前列腺素(PG)分子。它们在外周感觉神经元和脊髓与脑的中心部位作用,引起疼痛和痛觉过敏(hyperalgesia)。

多数急性炎症性病变如关节炎和炎症性肠病时，前列腺素类分子的产生都会增加。由 COX-2 衍生的 PGE_2，在外源性（细菌 LPS）和内源性（细胞因子）热原作用下，介导中枢性发热反应。PG 还与缓激肽及组胺协同作用，增加血管通透性和水肿。正常组织中 PG 水平一般极低，急性炎症时早在白细胞汇聚前，即已迅速增加。及至细胞浸润和局部细胞因子产生时，水平还会进一步增高。慢性炎症性损害中 PG 水平增高，可能是炎症刺激对 COX-2 的诱导作用。

白三烯

除了前列腺素外，还有一套不同的酶，把 AA 代谢物引向白三烯（leukotrienes）的合成。它们的重要性大小，决定于炎症反应时的特定靶器官。如白三烯受体拮抗剂已证明对哮喘有效，而类似疗法对类风湿性关节炎的功效就不是那样明显。与 PG 不同，白三烯主要是炎症细胞如中性粒、巨噬和肥大细胞产生的。这些细胞被免疫复合物、细菌肽和其他刺激激活，即可促使 cPLA2 和 5-脂氧合酶易位到核膜。5-脂氧合酶是这个级联反应的关键酶，与 5-脂氧合酶活化蛋白（FLAP）一起，A4（LTA4）把释出的 AA 转化为环氧化物（epoxide）白三烯 A4（LTA4）。LTA4 能被胞质 LTA4 水解酶水解为 LTB4，后者是中性粒细胞的一种强烈趋化剂和促使白细胞向内皮细胞黏着的刺激剂。LTA4 还能在核包膜处 LTA4 合酶作用下，与谷胱甘肽结合形成 LTC4。LTC4 利用运载蛋白（如多药抵抗相关蛋白〈multidrug resistance-associated protein〉）离开细胞，而在细胞外代谢为 LTD4 和 LTE4。这 3 种半胱氨基白三烯即构成“过敏反应慢反应物”（slow-reacting substance of anaphylaxis），因为它们能使平滑肌缓慢而持久地收缩，促使血浆从毛细血管后小静脉逸出，上调细胞黏附分子，促使支气管收缩。

组胺

变应性炎症的特征之一是肥大细胞活化和释出组胺（histamine）。这是嗜碱性粒细胞和肥大细胞产生的血管活性胺，可使毛细血管渗漏大为增加。嗜碱性粒细胞是对细菌 f-MLP 序列、补体碎片 C3a 和 C5a 以及 IgE 反应而释出组胺。由此引起的水肿，临床上很易从荨麻疹和变应性鼻炎时看到。但哮喘和滑膜炎时虽有组胺产生，应用组胺拮抗剂却收效甚微。促使肥大细胞颗粒释出组胺的刺激也与此同，只是此型细胞无 f-MLP 受体。组胺还能与局部产生的 LTB4 和 LTC4 协同作用。此外，它还能增强白细胞滚动和使之黏着牢固，并使内皮衬里出现裂隙，以利白细胞外渗。

激肽

疼痛在宿主反应中至关重要，意在调整行为，保护损伤部位不致再受伤害。激肽类（kinins）参与血管舒张、水肿和平滑肌收缩，刺激 C 纤维而致疼痛和痛觉过敏。它们是高或低分子量激肽原在血浆和外周组织中丝氨酸蛋白酶（激肽释放酶，kallikreins）作用下产生的。激肽原分解的主要产物是缓激肽（bradykinin）和赖氨酰缓激肽（lysyl-bradykinin）。这些产物对 B2 受体都有高亲和性，此受体表达广泛，激肽的最常见作用皆出于此。羧肽酶产出的肽类 desArg-BK 和 Lys-desArg-BK 结合的激肽 B1 受体亚型，不在正常组织中表达，但能被 LPS 和细胞因子迅速上调。B2 受体迅速内在化和脱敏，激肽 B1 受体则仍保持高度反应性。两种受体都属于 G-耦联受体超族，它们通过磷脂酶 C 发出信号，使蛋白激酶 C 活化，以剩细胞内钙流出。激肽作用还与其他炎症介质的继发生成有关，包括一氧化氮、肥大细胞产物和促炎细胞因子 IL-6、IL-8 等。此外，激肽还能通过对 TNF-α 的初步刺激增加 IL-1α 产量，并因促使磷脂酶 A2 活化和 AA 释出而使前列腺素类分子生成增多。

直接效应物

小分子：活性氧和氮中间体

巨噬细胞、中性粒细胞和其他吞噬细胞都能产生大量高毒素性活性氧中间体（ROI）和活性氮中间体（RNI），直接杀死病原体。但是这些分子也能损害 DNA，氧化膜脂，并使蛋白亚硝基化。因此在感染性炎症反应时的作用是非常明显的。它们作为重要信号转导分子调节炎症性基因表达的重要性也是不容忽视的。

但是活性氧和活性氮产生失控，也能造成组织损害。活性中间体释出，是由细菌产物（如 LPS 和脂蛋白）、细胞因子（如 IFN-γ、IL-8）或 Fc 受体介入启动的。由此引起几种胞质蛋白易位，包括 Rac2 和 Rho 族 GTP 酶易位至带细胞色素 C 的膜结合复合物而使 NADPH 氧化酶活化。此反应由 NADPH 氧化酶催化，主要是产生超氧化物（superoxide），进而转化为过氧化氢、羟

基和阳离子、次氯酸、氯胺等。ROI对中性粒细胞的抗菌作用是至关紧要的,现在还不清楚体内其他吞噬细胞在多大程度上是以ROI来控制细胞内细菌的。

一氧化氮合酶(NOS)把L-精氨酸和分子氧转化为L-胍氨酸和一氧化氮(NO)。已知NOS有3种同工型(isoform):神经元NOS(ncNOS或NOS1)和EC NOS(ecNOS或NOS3)都是组成性表达,而巨噬细胞NOS(macNOS,iNOS或NOS2)则是炎症性细胞因子如TNF-α和IFN-γ诱导的。NOS2表达受TGF-β抑制。病毒、细菌、原虫和真菌产物像低氧张力和外界pH低一样,都能促使NOS2基因转录。

NOS2和ROI由NADPH氧化酶产生NO,同PG一起,都是巨噬细胞对丝裂原(mitogen)或抗原作出反应时,反使T细胞增生受到影响的根本原因。此举可能有助于炎症过程的控制,或使自体反应性T细胞缺失,但是某些感染、恶性损害和移植物抗宿主反应时的免疫抑制状态,至少部分可由此得到解释。此外,细胞内ROI和RNI平衡可能有助于炎症部位细胞生存的控制。如过氧化氢对NK细胞是促凋亡的,但又使巨噬细胞能抗拒由NK介导的凋亡(也许是通过对NO的清除)。即使是对同一细胞系,ROI和RNI可能也有促凋亡和抗凋亡的双重作用。NO能防止胱冬肽酶[①]作用,此族酶能启动凋亡。中性粒细胞内NADPH氧化酶活力增加能抑制此酶活力,还能促使磷脂酰丝氨酸外化(externalization),这是通知巨噬细胞有一凋亡细胞存在的信号。因此ROI像内源性NO一样,也能抑制胱冬肽酶功能,同时通过磷脂酰丝氨酸易位和促使细胞死亡来介导中性粒细胞的清除。

蛋白酶

产生降解ECM的酶,是炎症时组织破坏的关键机制。一般认为此过程在以蛋白酶产生过多为标志的疾病中是有害的(如骨关节炎时的软骨,类风湿性关节炎时的滑膜,炎症性肠病时的结肠上皮)。但是基质调节则对宿主反应能起到重要作用,如清除基本组织、释出被结合的生长因子和细胞因子,为新血管进入组织作好准备,为新汇集来的细胞黏附和留居创造合适的环境。

基质金属蛋白酶(MMP)是20种以上胞外内肽酶(endopeptidases)族,参与ECM的降解和重建(表44-2)。它们都以酶原形式产生,须经有限蛋白酶解(limited proteolysis)或部分变性,才能显露催化部位。按其作用时所需金属离子和对组织ECM蛋白的强烈降解能力命名。它们还能切割细胞表面分子及其他胞周非基质蛋白,以调节细胞活动。如MMP能分解与生长因子有关的基质蛋白,改变细胞生长。FGF和TGF-β对基质分子的高亲和性,可以成为它们的储库,改变它们的激活状态。基质蛋白分解释出这些生长因子,以便细胞表面受体的利用。此外,MMP还能直接分解和激活生长因子,如由MMP-2和MMP-9使隐性TGF-β变成活化形式。MMP-2、MMP-3、MMP-9也能使IL-β由其前体饰变为活化形式。MMP变更细胞基质或细胞-细胞受体部位来影响细胞迁徙。

表44-2

炎症的诱导和修复信号

MMP	基质底物	其他底物
胶原酶	胶原Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ/Ⅶ/Ⅹ	原MMP-1,2,8,9,13
	聚集蛋白聚糖	原TNF-α
	巢蛋白	$α_1$-蛋白酶抑制剂
	明胶	
	腱生蛋白	
明胶酶	聚集蛋白聚糖	原MMP-1,2,13
	变性胶原	原TNF-α
	弹性蛋白	原IL1-β
	纤连蛋白	原TGF-β
	层黏连蛋白	
	玻连蛋白	
基质裂解蛋白	蛋白聚糖	原MMP-2,7
	变性胶原	原TNF-α
	巢蛋白	结合FasL
	纤维蛋白/纤维蛋白原	纤溶酶原
	纤连蛋白	β4-整联蛋白
	明胶	
	层粘连蛋白	
	腱生蛋白	
	玻连蛋白	
溶基质素	蛋白聚糖	原MMP-1,3,7,8,9,10,13
	聚集蛋白聚糖	
	胶原Ⅲ/Ⅳ/Ⅴ/Ⅸ/Ⅹ/Ⅺ	原TNF-α
	巢蛋白	原IL1-β
	纤维蛋白/纤维蛋白原	纤溶酶原
	纤连蛋白	$α_1$-蛋白酶抑制剂
	明胶	
	层黏连蛋白	
	腱生蛋白	
	玻连蛋白	

MMP=基质金属蛋白酶;TNF=肿瘤坏死因子;IL=白介素;TGF=转化生长因子。

---

①caspase,这是F. Alnemri等1996年提出的,C指半胱氨酸,"-aspase"指切点在天冬氨酸后,此酶尚无正式译名,暂拟"胱冬肽酶"。——译者

如黏附分子β4 整联蛋白即可被 MMP7 裂解。MMP-3 和 MMP-7 分解 E-钙黏着蛋白(E-cadherin),不但破坏 EC 接合部,还能促使细胞迁徙。

ECM 降解一般是由胶原酶启动的,它使天然胶原裂解。变性胶原继为明胶酶和溶基质素(stromelysins)识别和进一步降解。溶基质素与胶原酶不同,底物特异性广,能作用于多种 ECM 蛋白如蛋白聚糖(proteoglycan)、纤连蛋白(fibronectin)、层黏连蛋白(laminin)和很多软骨蛋白。像溶基质素一样,胶原酶也能由促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-1 经丝裂原活化蛋白(MAP)激酶信号转导途径诱导。涉及 c-Jun N-终端激酶的 MAP 激酶途径特别重要,可使 c-Jun 磷酸化,它是 AP-1 转录因子复合体的组分。另两种 MAP 激酶途径涉及胞外调节激酶和 p38,也能激活 MMP 基因表达,决定于特定细胞型和培养情况。NF-κB通路也能增加 MMP 的生成。

还有几种蛋白酶作用于基质重建,如丝氨酸蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶。炎症部位浸润的 PMN,释出高水平活性丝氨酸蛋白酶,如胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶等。ADAM(解联蛋白及金属蛋白酶)族能使细胞因子受体胞外域解体(如 ADAM17 和对 TNF-α 的裂解)。ADAM 相关蛋白 ADAMT 族不同处是有多拷贝的血小板反应蛋白 1(thrombospondin 1)样重复存在。这些 ECM 蛋白酶包括聚集蛋白聚糖酶族(aggrecanase family)中与关节炎时软骨降解有关的两种酶。

组织修复和炎症消散

炎症是对损伤性影响作出的正常生理反应,但如不加控制地持续下去,也会由于有关的级联反应而给宿主造成严重损伤。因此一旦炎症机制被启动,还须另有机制重建内环境的稳定(图44-2)。清除或灭活介质及效应细胞,即可在适当生长因子和细胞因子精心运作下,修复损伤组织。从以促炎为主切换为以抗炎为主,确切机制仍在研究中。但是像最初发生炎症反应一样,消散过程也包括一种细胞反应(凋亡即细胞编程死亡)、可溶性介质形成(如抗炎性细胞因子和抗氧化剂)以及直接效应物(如蛋白酶抑制剂)的生成等。

细胞反应:凋亡

凋亡(apoptosis)是有核细胞的保守"程序",由此导致细胞死亡,并在表面作出标记,以利吞噬细胞的迅速清除。这种清除过程是非炎性的,不会激起炎症反应,故与坏死(necrosis)所致细胞死亡是不同的,此时细胞内成分向濒死细胞周围的微环境中释出,会引起炎症反应。凋亡是正常过程,炎症细胞在此过程中被从愈合部位清除,中性粒细胞清除则是此过程的突出表现。多形核吞噬细胞在组织中的半衰期极短,如

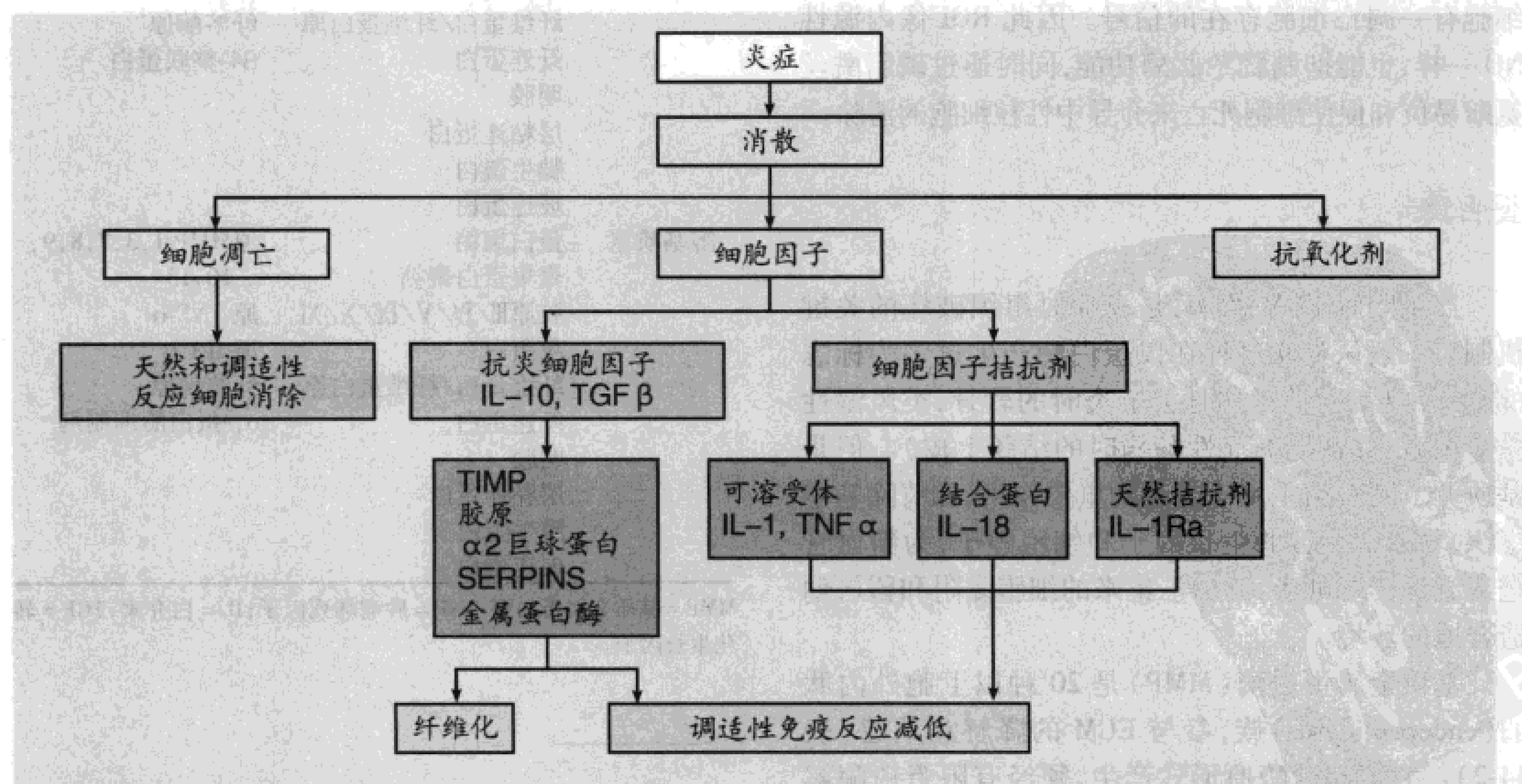


图 44-2 炎症的消散。细胞因子抑制剂和蛋白酶抑制剂抑制局部炎症反应,促使组织修复。(IL=白介素;TNF=肿瘤坏死因子;TIMP=组织金属蛋白酶抑制剂;SERPINS=丝氨酸蛋白酶抑制剂。——译者)

持续存在或死后向微环境释出其内容物,即可能有害。有些病理情况如白细胞破裂性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)时,组织病理学检查可见大量中性粒细胞凋亡,实际上也是诊断此症的病理条件之一。其他细胞包括T淋巴细胞则出现活化后凋亡,以防止宿主反应过烈。凋亡缺陷甚至凋亡细胞持续存在,可致慢性炎症和自身免疫病。如对自体抗原失去耐受性,可能与系统性红斑狼疮时的自身免疫反应有关。凋亡途径中的特异性分子缺陷(如Fas-Fas配基系统),可对小鼠诱导狼疮样病变。

很多因素都能引起细胞凋亡,如细胞微环境中有ROI存在,专用死亡受体途径的信号转导(如FasL/Fas)等。清除死体及充填的凋亡细胞残余,可由巨噬细胞、成纤维细胞、上皮和内皮细胞、肌细胞、树突细胞等迅速完成。用于识别和吞噬凋亡细胞的表面受体包括整联蛋白(如αvβ3)、凝集素(lectins)、清除受体(scavenger receptors)、ATP结合性盒式转运蛋白1(ATP-binding cassette transporter 1)、LPS受体、CD4以及补体受体CR3和CR4等。但是这些膜分子中,有些既可用于促炎,又可用于凋亡途径,之所以如此,可能与配基和辅助分子的不同有关。如巨噬细胞清除LPS的CD14依赖性促炎过程是LPS结合蛋白依赖性的,而CD14依赖性凋亡细胞清除则否。

总的说来,凋亡细胞显示的一系列相关分子模型,与病原体相关性分子模式是不同的,后者是与吞噬细胞模式识别受体相互作用。凋亡细胞与吞噬细胞相互作用的详情,现仍知之不多。但凋亡细胞的一般特征是丧失磷脂不对称性,磷脂酰丝氨酸外显。磷脂酰丝氨酸外在化,可能已足以激起吞噬反应,但其他凋亡细胞表面结构包括糖类(如甘露糖)、ICAM-3(白细胞上)、氧化性表面结构(如磷脂类)、血小板反应素、补体组分、β2糖蛋白1等可能亦有此作用。

可溶性介质

抗炎细胞因子

正像有启动和诱导炎症反应的细胞因子一样,抗炎也有一套细胞因子,TGF-β和IL-10就是其中两种。还能产生吞噬濒死细胞的吞噬细胞以及间质成纤维细胞和T细胞。它们的抗炎作用,可使凋亡细胞所产抗原激起获得性免疫反应的可能性减低。T细胞因子如IL-4、IL-10、IL-13抑制IL-1或TNF-α刺激细胞对MMP的表达。而TGF-β和PGDF则是间质细胞增生的强刺激剂,这是创口愈合所必需的。此外,TGF-β还抑制胶原酶生成,增加胶原沉积,并因诱导组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases)生成而使MMP活力减低。正常创口愈合虽然是必要的,但在以组织纤维化为主要病理表现的病变时,炎症消散则是不正常的。如系统性硬化(systemic sclerosis)和硬皮病(scleroderma)时弥漫性纤维化显著,TGF-β水平增高,ECM生成增多。

调节促炎性细胞因子作用的另一通用对策是利用诱骗受体(decoy receptors)。这些受体能识别某些炎症细胞因子,并有高度亲和性和特异性,但是它们在结构上不能传递信号,或为信号受体组分出示激动剂。还有细胞因子抑制剂作为协作机制,以防炎症失控,如脓毒性休克时,内毒素在启动TNF-α和IL-1的大量产生后,还在晚期诱导可溶性受体的产生。在另外一些情况下如类风湿性关节炎时,抑制剂产生的不足即可致病,而应用外源性拮抗剂则能收到治疗功效。

必须对促炎性细胞因子IL-1严加调控,这可由两种单独机制的存在得到证明。除了有IL-1诱骗受体IL-1RⅡ存在外,还有一种天然拮抗剂,前者既有膜结合型又有可溶型,后者是与功能性IL-1受体结合的。IL-1Ra是IL-1族的一员,与IL-1竞争为受体配基。但它不能向细胞转导信号,而是能封闭周围IL-1的生物学功能。在另外一些情况下,在跨膜结构域(transmembrane domain)被蛋白分解以清除周围环境中细胞因子后,即有可溶性受体由组织释出。可溶性TNF-α受体就是这种机制的实例,是在炎症反应推进中释出的。还有其他型结合蛋白存在,如IL-18结合蛋白(IL-18BP),为Ig超族相关受体,能捕获和阻断IL-18作用。骨重建时NF-κB受体活化剂(RANK)即护骨素(osteoprotegerin)是TNFR族的一员。与RANK配基(RANK-L)或TNF相关激活诱导的细胞因子(TRANCE)结合,即可保护骨质不致被破骨细胞所吸收。

前列腺素类/COX

促炎介质诱导COX-2出现早,能引起炎症反应。但晚期COX-2表达使人想到它在炎症消散中可能也有作用。这种调节可能是通过环戊酮前列腺素(CyPG)达成的。CyPG可因COX的抑制而被抑制,可因对促炎性基因转录的抑制而起到抗炎作用;又能作为过氧化物酶体增生活化受体γ(PPARγ),而与巨噬细胞AP-1和STAT转录途径的抑制相关。此外,

CyPG 还能抑制 IKKβ,防止 NF-κB 活化。

直接效应物抑制剂

抗氧化剂

自由基(free radicals)是正常细胞代谢的产物,也是宿主防御的一部分。内源性或外源性自由基产生过多,可因不加区别地反应而使组织损害失去控制。因此有一系列抗氧化防御机制存在,保护细胞组分。在动物模型如大鼠的佐剂(诱发性)关节炎(adjuvant arthritis)时,抗氧化剂治疗可使病变减轻。但人类病变似更复杂,应用这些药物并未获得普遍功效。抗氧化剂可分为抗氧化酶、断链抗氧化剂和过渡金属结合蛋白等类别。

抗氧化酶(antioxidant enzymes)包括过氧化氢酶(触酶,catalase)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)。前者是过氧化物酶体酶,促使过氧化氢转化为水和氧。此酶活力大多在肝和红细胞内。过氧化物歧化酶促使过氧化物歧化(dismutation)为过氧化氢,再由过氧化氢或谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)清除。谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶是保持氧化还原平衡、清除毒性代谢物的另一机制。细胞内抗氧化剂如谷胱甘肽生成不足,能抑制淋巴细胞反应,类风湿性关节炎时滑膜 T 淋巴细胞受体信号转导缺陷和滑膜 T 细胞免疫功能迟钝,即缘于此。

自由基与周围分子相互作用,能以自增长链反应产生各种二级自由基。断链抗氧化剂(chain-breaking antioxidants)是一些小分子,能接受或提供一个电子,从而与自由基形成稳定的副产物。这些抗氧化分子可分为水相和脂相两类,前者如维生素 C、白蛋白、还原型谷胱甘肽;后者如维生素 E、泛醌醇-10、类胡萝卜素、类黄酮等。此外,过渡金属结合蛋白(transition-metal-binding proteins)如铜蓝蛋白、铁蛋白、转铁蛋白、乳铁蛋白等,也能通过对阳离子和铜的阻隔,抑制羟根扩增而起到抗氧化剂作用。

蛋白抑制剂

前已指出:蛋白酶介导的组织破坏,是炎症的标志。利用蛋白酶抑制剂的复杂体系,保护宿主防止组织破坏失控的机制,已作为修复过程的一部分被开发出来。蛋白酶抑制剂调节内源性蛋白酶功能,减少对组织构成损伤的可能。这些蛋白从功能上可分为两类,即活性部位抑制剂和 α2-巨球蛋白(α2M)。后面这一类是促使蛋白酶与其 α2M 链共价相连而阻断与底物接触的。α2M 的基本功能就是与各种蛋白酶结合,通过受体介导的胞吞作用传递,并由裂解使之灭活。丝氨酸蛋白酶抑制剂的 SERPIN 族,是前面一类(活性部位抑制剂)中为数最多的,在血块消融和炎症中起主导作用,这由它们的很多命名即可看出:抗凝血酶Ⅲ,纤溶酶原活化抑制剂 1 和 2,α_2-抗纤溶酶,α_1-抗胰蛋白酶,激肽抑素①等。除了通过蛋白酶抑制剂的直接灭活外,丝氨酸蛋白酶还能通过氧化来灭活,如类风湿性关节炎滑液发炎时。但 MMP 则是在这种不利境况下激活的。

不过为抑制 MMP 功能,另有一套专门机制,可在炎症修复期导出。如 TIMP 族对大多数 MMP 族成员都有抑制作用。TIMP 与活化 MMP 结合,使其催化部位受到不可逆性封闭。属于 TIMP 与 MMP 水平平衡不佳的病变如骨关节炎和类风湿性关节炎时的软骨丧失,肿瘤细胞的侵袭和转移等。类风湿性关节炎和骨关节炎病人 TIMP 在滑膜的表达是相似的,而 MMP 表达则在类风湿性关节炎时明显为高。平衡失调可能与产生蛋白酶抑制剂的能力有限有关,而类风湿性滑膜释出 MMP 的能力则是压倒性增长的。IL-1 和 TNF-α 诱导 MMP,而 TGF-β 和另几种生长因子则是抑制 MMP 而使 TIMP 增加的。此外,TGF-β 还能使基质蛋白如胶原的产生增多。因此细胞因子状态对重建状况实有关键性影响。以促炎性细胞因子为主时,平衡即向基质破坏的一方偏移。而在促炎细胞因子抑制剂和生长因子作用下,基质蛋白产生增加,MMP 则被 TIMP 抑制。

结论

炎症是一个受到周密调控的过程,它是自限性的,意在有效清除病原体和促成创口愈合。正常情况下,不会造成持久性组织损伤。系统内部具有高度可塑性,以期收到殊途同归的效果:产生适度组织反应和消退。但是可使这些安全防范归于失败的情况显然也是存在的,炎症持续进行不已,终使终器受到损害。此时通过治疗干预,调节效应细胞、细胞因子或小分子介质,可能阻止炎症的进行,而把组织引回到正常修复机制中。

---

①kallistatin 亦作激肽释放酶结合蛋白,因其作为丝氨酸蛋白酶抑制剂,对组织激肽释放酶有结合和抑制作用,故名。
——译者

推荐阅读

Bogdan C, Rollinghoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. Curr Opin Immunol, 2000, 12:64 - 76.
作者等的研究指出氧代谢物的功能是调节调适性免疫的细胞因子反应和免疫细胞的凋亡。
Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. Science, 2001, 294: 1871 - 1875.
有关炎症反应、疼痛和发热机制的最新进展。
Mantovani A, Locati M, Vecchi A, et al. Decoy receptors: A strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. Trends Immunol, 2001, 22: 328 - 336.
运用诱骗受体是调节一级促炎性细胞因子和趋化因子的通用策略。
Mengshol JA, Mix KS, Brinckerhoff CE: Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in arthritis disease: Bull's eye or missing the mark? Arthritis Rheum, 2002, 46: 13 - 20.
有关关节炎时基质金属蛋白酶(MMP)表达的检查。
Soberman RJ, Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. J Clin Invest, 2003, 111: 1107 - 1113.
有关花生四烯酸生物学的综述。
Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR, et al. Rheumatoid arthritis and p53: How oxidative stress might alter the course of inflanmatory disease. Immunol Today, 2000, 21: 78 - 82.
慢性炎症部位的氧化应激能引起永久性遗传改变。

(王贤才 译;王小磊,卫亚莉 校)

第 45 章
健康和疾病时的补体

V. Michael Holers

历史展望

1919 年，比利时微生物学家 Bordet 由于“在免疫学方面的发现”而荣获诺贝尔生理学医学奖。这次授奖表彰了 Bordet 和其他一些学者 1/4 以上世纪中的工作：阐明现在称为**补体系统**（complement system）的存在和功能。免疫血清的杀菌作用是 18 世纪 80～90年代即已证明的。Buchner 把这种在去细胞血清中发现的保护性物质，命名为**防御素**（alexin），据认为它是一种能破坏细菌的不耐热酶。

1894 年 Pfeiffer 报道把霍乱弧菌注入免疫豚鼠腹腔，很快即被杀死，并指出免疫血清能把此作用转移给正常动物。Bordet 和 Metschnikoff 证明这种转移也能在体外发生，从而开发出一种新的非感染性方法研究该现象，即以家兔红细胞免疫豚鼠，再监测细胞解体时血红蛋白的释出。根据这些研究，Bordet 从免疫血清中鉴定到耐热的特异性抗体成分以及对抗体起“补充”作用的不耐热的杀菌成分。

上世纪 20～70 年代，对补体的研究主要是从生化方面着手，报道了补体活化经典通路（classical pathway of complement activation）中的 11 种蛋白及其相互作用。1954 年 Pillemer 报道还有一条旁路（alternative pathway），可以在无特异抗体存在的情况下，激活补体。此说虽因 Pillemer 自杀而引起争议，但他最终仍被证明是正确的。人们发现旁路不但在进化长途中比经典通路更为古老，而且可以通过多种化合物如细菌内毒素和生化物质使补体活化。

从 20 世纪 70 年代以来，关注焦点集中在对补体级联反应调节蛋白的鉴定上。调节补体功能涉及的血清和细胞表面蛋白之多，几乎与其活化涉及的蛋白相当。此外，还报道了一条全新的补体活化通路，即甘露聚糖结合凝集素通路（mannan-binding lectin pathway），兼有经典和旁路途径的特征。

补体系统服务于天然免疫系统的很多保护性功能。正像最初描述的，它能帮助保持血清的无菌性，即攻膜复合体（MAC）沉积在细菌细胞壁，使之溶解。它还参与病原体的调理化（opsonization），以利吞噬细胞的清除。补体活化时产生的肽——**过敏毒素**（anaphylotoxins），加剧炎症反应，并有杀菌作用。补体沉积在免疫复合物上，则有助于保持复合物的可溶性，以利从循环中清除。

还有越来越多的证据表明补体能引起调适性免疫反应。经补体蛋白修饰的抗原，被 B 细胞和其他抗原呈递细胞摄取，可使 T 细胞活化。研究缺乏各种补体蛋白的小鼠，证明补体激活是优化 B 细胞抗体生成所必需的。最后，缺乏补体早期组分的人和实验动物易致自身免疫病特别是系统性红斑狼疮，也是人们熟知的。这也提示由于某种原因，在鉴定可溶性自体抗原和清除自体反应性 B 细胞上，补体也是必不可少的。

补体接触免疫复合物，立即被激活，但无带有克隆型受体、能区分自体和非自体的 T(B) 细胞的免疫记忆。活化补体能沉积在宿主和病原体表面。这种潜含危险的情况，由一系列遗传、结构和功能都相似的蛋白即**补体活化调节物**（RCA）进行控制，使得宿主组织上补体活化得到种特异性下调。

如果不加区别地激活蛋白功能，以致超出调节蛋白对自体组织伤害的限制作用，即可出现补体作用失当。几乎所有炎症性病变时都能见到这种现象。有些情况时可谓昭然若揭，如自身免疫溶血性贫血、狼疮性肾炎、免疫复合物血管炎等。有些病变时虽也有补体作用，但不是那么明显，如心肌梗死、卒中、心肺转流（体外循环）、血液透析等。属于病理而非保护作用的补体活化情况见表 45-1。

所有这些情况中，抑制补体活化也许能使组织损害减轻。为此已多方设法开发抑制剂，作用于补体活

表 45-1

与补体活化有关的病理情况

Alzheimer 病	缺血性再灌注性损伤
同种移植	免疫复合物血管炎
哮喘	多系统器官衰竭
成人呼吸窘迫综合征	多发性硬化
Arthus 反应	重症肌无力
烧伤	心肺转流后
大疱性类天疱疮	银屑病
Crohn 病	类风湿性关节炎
肾小球肾炎(多种病因)	脓毒性休克
溶血性贫血	系统性红斑狼疮
血液透析	卒中
遗传性血管性水肿	异种移植

化级联反应的不同部分,包括与传统药物相似的小分子和新的生物制剂。后者是抑制补体活化和各种人类补体调节蛋白的抗体。虽然已有几种进入后期临床试验,但还没有一种能付诸实用。

补体激活

作为天然免疫系统的必需组成,补体具有虽说重复但仍在严密控制下的激活途径。激活时的分子活动不但是补体相关病态的病理基础,也为抑制剂的合理设计提供良机。为简便计,可以把补体活化途径的不同步骤分为**识别**、**转化酶(扩增)**和**效应物**等环节。

经典通路

虽然传统观念认为经典通路只能由含 IgM 或含 IgG 的免疫复合物所激活,但现已证明还能被免疫复(合)物以外其他靶物所激活(图 45-1)。凋亡细胞显然是与 C1q 结合并使 C1 蛋白酶激活。C1 还能被 Alzheimer 病时神经炎斑中积聚的 Aβ 蛋白所激活。C 反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白则与染色质和凋亡细胞释出的其他核糖核蛋白复合体结合。CRP/核抗原复合体与 C1 结合并使之活化。C1q 和经典通路对常含有自体抗原的核物质调理化和清除似有一定作用。少数遗传性 C1q 缺乏的病人,最终都会发生系统性红斑狼疮。与此相似,由遗传工程方法造成 C1q 缺乏的小鼠,也会发生一种狼疮样病变,肾小球中有凋亡小体沉积。人类血清加入 CRP 和经酶修饰的低密度脂蛋白,可使补体活化,这可由接近定量方法测定的 C3 向 C3b 的转化确定。此外,CRP 沉积和 C1 活化还已在梗死的人类心肌中发现。以上情况都可提示非抗体依赖性经典通路激活在保护性免疫反应和病理性炎症反应中的重要作用。

调节经典通路活化是在几个层面上进行的。首先是丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin),C1 抑制剂(C1-INH)。C1-INH 阻断很多蛋白酶活力,包括凝血系统的因子Ⅻa、激肽释放酶(kallikrein),补体系统的 C1r、C1s 等。C1-INH 的重要性可从遗传性血管性水肿看出。C1-INH 杂合子缺乏者轻微外伤后即可发生 C2 和 C4 的蛋白分解失控。由 C2 释出的一种血管活性肽可使软组织发生无痛性(但偶可危及生命的)肿胀。治疗遗传性血管性水肿急性发作,可用提纯 C1-INH 和抗纤溶药如 ε-氨基己酸(ε-aminocaproic acid)。

RCA 蛋白也能调节经典通路活化。补体系统能识别自体和非自体靶物,也受惠于这些蛋白,以后还将深入讨论。作为 RCA 蛋白的 C4 结合蛋白(C4-bp)和补体受体 1(CR1),对经典通路的调节有特异作用。

旁路激活

旁路在识别要求上严谨性要差得多。它是利用 C3 在液相中自动发生低度活力的特点进行的(图 45-2)。从 C3a 的肾小球滤过和它在血清中的稳定浓度估计,血清中每小时约有 1% ~2% C3 被激活。这使 C3 能与真菌和细菌多糖以及其他适当带电靶物如内毒素、被病毒感染的细胞等结合。其他旁路活化剂还有 IgA 免疫复合物和生物物质如心肺转流、血液透析膜等。

C3 与表面结合时,即获得 C3b 样构象,并与 B 因子结合。经丝氨酸蛋白酶 D 因子裂解为旁路 C3 转化酶 C3bBb。后者半衰期很短,生理性补体活化时它被备解素(properdin)(P 因子)稳定。与 1 型膜增生性肾小球肾炎有关的自体抗体 C3 肾炎因子,对此也有稳定作用。RCA 蛋白 H 因子、DAF 和 CR1 对旁路 C3 转化酶为负调节作用。

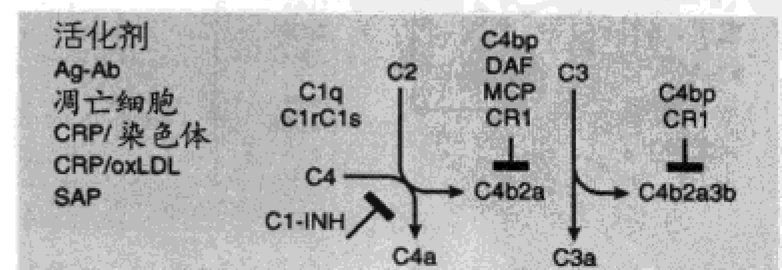


图 45-1 经典通路激活和 C3 转化酶产生的示意图。此通路天然发生的调节剂(抑制剂)图中亦有表示。

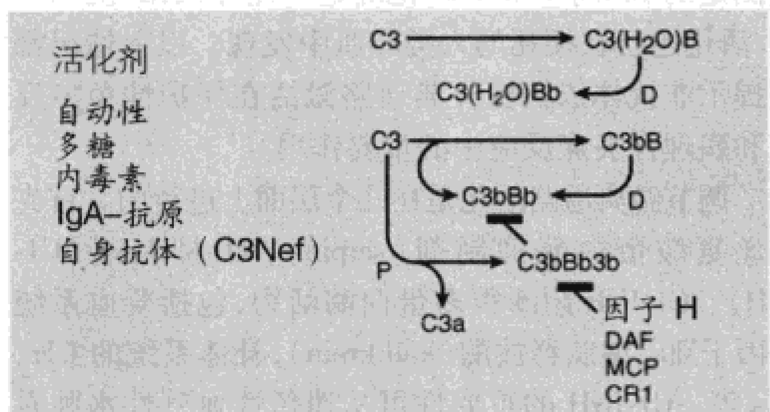


图 45-2 旁路激活和 C3 转化酶产生的示意图。此通路天然发生的调节剂（抑制剂）图中亦有表示。

凝集素通路

凝集素通路是要讨论的补体识别和活化最新通路（图 45-3）。蛋白质甘露糖结合凝集素（MBL）是包括肺表面活性剂 A（SP-A）和 D（SP-D）的收集子族（collectin family）成员。MBL 结构与 C1q 相似，由若干个亚单位构成，每个亚单位都有一球形识别域和一个与丝氨酸蛋白酶相互作用的胶原样部分。以 MBL 来说，球形域是与病原体表面的重复糖类（甘露糖和 N－乙酰氨基葡萄糖）结合的凝集素。MBL 能识别很多微生物，包括革兰阳性和阴性细菌、分枝杆菌、真菌、寄生虫和病毒（如人类免疫缺陷病毒〈HIV〉-1）等。但哺乳动物的糖蛋白和糖脂，一般是不能被 MBL 识别的。无半乳糖苷基 IgG 是显著例外。炎症性病变如类风湿性关节炎时，这种饰变免疫球蛋白水平增高，因此与凝集素通路活化过度有关的可能性更大。

两种丝氨酸蛋白酶 MASP-1 与 MASP-2 与 MBL 有关，也许是通过胶原功能域联系的，即与 C1r、C1s 与 C1q 的联系相同，但尚未正式证实。MASP-1 和 MASP-2 活化促使 C2 和 C4 裂解，以后即形成经典通路 C3 转化酶（C4b2a）。

MBL 基因结构和调节部变异，使得血清水平的

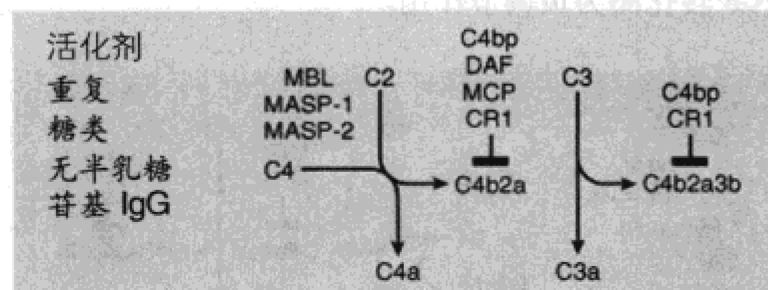


图 45-3 凝集素通路激活和与经典通路协同产生 C3 转化酶的示意图。此通路天然发生的调节剂（抑制剂）图中亦有表示。

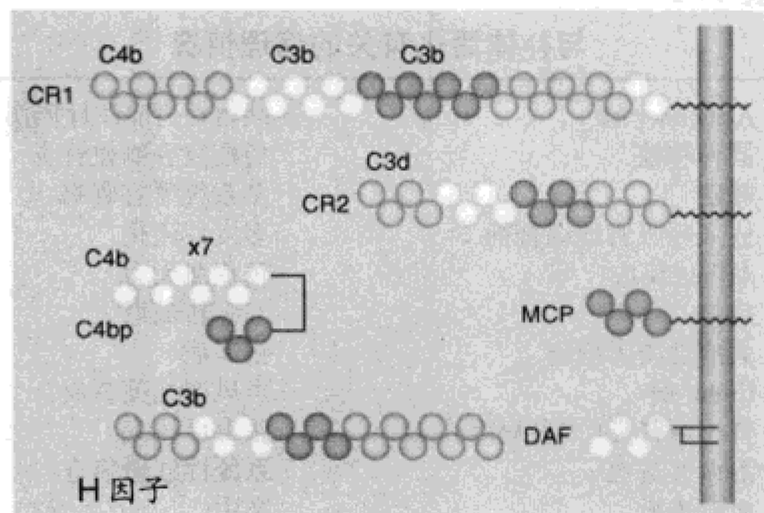


图 45-4 补体活化调节（RCA）蛋白示意图。圆圈表示各共同短重复（SCR），阴影为由几个 SCR 构成的更高结构单位。C3 和 C4 片段结合的大致位置亦有表示。

个体差异很大。已发现儿童和成人的复发性感染与其低水平相关，并可成为发生系统性红斑狼疮的轻微危险因素。MBL 低水平与系统性红斑狼疮时感染的联系更为突出。据丹麦对狼疮病人的研究，杂合子 MBL 缺乏者发生细菌性肺炎的风险增长 4 倍，而纯合子缺乏者可增长百倍以上。

C3 和 C5 转化酶

3 条活化通路都在 C3 会聚。C3（和 C4）含有一活性谷氨酸残基，包埋在蛋白质的三维结构内。正常情况下 C3 或 C4 中活性谷氨酸的 γ－羧基是与“内部硫酯”（internal thiolester）中的邻近半胱氨酸相连。激活时硫酯即与蛋白表面接触，在此能与氨或羟基反应。但多数硫酯都水解生成灭活 C3 或 C4。有些形成蛋白或糖类酰胺或酯键，使 C3b（和 C4b）共价连接在靶物表面。此举可使带有 CR1 的细胞能与这些靶物结合并作调理化处理，这是补体效应机制之一。

共价结合的 C3b 关联 C4b2a（经典或凝集素通路）或 C3bBb（旁路），形成 C5 的转化酶。C3b 是旁路 C3 转化酶的一部分，它的产物生成的扩增环，无论活化启动步骤如何，都能在靶物上沉积成千上万的 C3b 分子。

补体活化的调节

补体研究中的一项重大进步是对 RCA 蛋白的阐明（图 45-4）。作为一个类别，这些蛋白的主要功能是通过经典或旁路 C3 转化酶，限制 C3b 的产生。由于 C3b 加上 C3 转化酶，就成为 C5 转化酶，故两种酶

表 45-2

补体活化调节(RCA)蛋白的分布和功能

RCA 蛋白	分布	功能
C4 结合蛋白	血清	C4b 辅因子;经典性 C3/C5 转化酶衰变
因子 H	血清	C3b 辅因子;旁路 C3/C5 转化酶衰变
衰变加速因子	上皮细胞、内皮细胞和多数血细胞	经典和旁路 C3/C5 转化酶衰变
膜辅因子蛋白	上皮细胞、内皮细胞和多数血细胞(不含 RBC)	C3b 和 C4b 辅因子
补体受体 1	多数血细胞,肥大细胞	C3b 和 C4b 辅因子;C3/C5 转化酶衰变;C3b/C4b 受体
补体受体 2	B 细胞;滤泡树突细胞	C3b 片段受体;B 细胞调节

RBC = 红细胞。

复合物的调节是连锁的。调节它们在宿主细胞上的活力,即可限制组织破坏和炎症性介质的生成。

有 6 种 RCA 蛋白控制 C3/C5 转化酶(表 45-2),它们是:H 因子,C4 结合蛋白(C4bp),膜辅因子蛋白(MCP,CD46),衰变加速因子(DAF,CD55),补体受体 1(CR1,CD35),补体受体 2(CR2,CD21)。所有这些蛋白的基因都在人类染色体 1.q32 上的簇中。结构上是由**短共有重复**(short consensus repeats,SCR)组成的,有时亦称补体控制蛋白组件(complement control protein modules)。每个 SCR 约有 60 个氨基酸,有 4 个半胱氨酸残基是不变的。二硫物配对,形成 4~5 个 β 折叠片(β pleated sheet)结构,使得 SCR 看上去像是串起的珠粒。

虽然 SCR 在结构上是互有关联的,但是单个 RCA 蛋白仍能识别 C3 分子上的不同部分。它们是利用对 SCR 的特异性结合来识别的。RCA 蛋白的作用是控制补体活化,作用机制有二:一是**衰变加速**,即 RCA 蛋白与转化酶中 C3b 结合,而使该复合物的其他成员解离,致使酶作用灭活的过程;另一是**辅因子作用**。有些 RCA 蛋白是以一种血清蛋白酶即因子 1 来加速对 C3b 或 C4b 的识别。C3b 或 C4b 被因子 1 裂解,也能使转化酶灭活。

RCA 蛋白虽然在结构上相互有关,但在总体结构、部署和功能上还是有差异的。除 MCP 和 CR2 外,所有 RCA 蛋白都有衰变加速作用,也是 DAF 的唯一功能。这种糖基磷脂酰肌醇连锁蛋白表达广泛,可使 C2a 或 Bb 从 C3 和 C5 转化酶脱除。DAF 没有其他 RCA 蛋白(CR2 除外)的辅因子作用。因子 H 和 C4bp 都是血清蛋白。MCP 和 DAF 是普遍表达的膜蛋白。CR1 和 CR2 也是膜蛋白,主要在造血细胞上表达。

RCA 蛋白已发现与几种疾病状态有关。阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)病人的异常红细胞上 DAF 缺失。虽然这些细胞最终发生溶血是由于它们还缺乏 CD59(见后文),但 DAF 缺乏能促使补体在这些细胞上激活。遗传因子 H 缺乏已发现与人类和约克郡株猪的Ⅱ型膜增生性肾小球肾炎有关。二者肾活检都能见到强烈的旁路激活迹象。还有证据显示散发性或家族性溶血尿毒综合征时的有些病理改变,是因子 H 突变引起的。此外,还在系统性红斑狼疮病人中发现 CR1、CR2 水平减低的情况。CR1 有辅因子和衰变活力,主要作用是清除循环中的免疫复合物。优化 B 细胞调节,包括对自体反应性 B 细胞的下调,CR2 必不可少。

攻膜复合物

C5 无论被哪种转化酶分解,都产生 C5a 和 C5b,前者是最强烈的补体过敏毒素,后者与 C6、C7 共同形成亲脂性三聚体,即 MAC 的组成部分(图 45-5)。在靶细胞表面形成的 C5b67 三聚体,插入脂双层作为 C8 结合部位的不到 1%。但它能把 C9 吸引到膜,而 C9 有自体多聚作用。总共约 12~18 个 C9 分子形成一环状结构,完成 MAC。完整的 MAC 形如炸面圈,有一 10 nm 孔通过中心。水和离子能由此孔进入细胞,终使细胞溶解。但是只有一两个 C9 分子的 MAC 也能使细胞溶解,提示 MAC 是在近处破坏脂类完整性而不是在膜上凿孔使得细胞溶解的。

从防止感染的角度来看,MAC 本身基本上可说是重复的,似乎只在有效清除奈瑟菌属(*Neisseria* species)上才是必不可少的。缺乏 C6、C7、C8 或 C9 的纯合子,有发生脑膜炎球菌和淋球菌感染的风险。C9

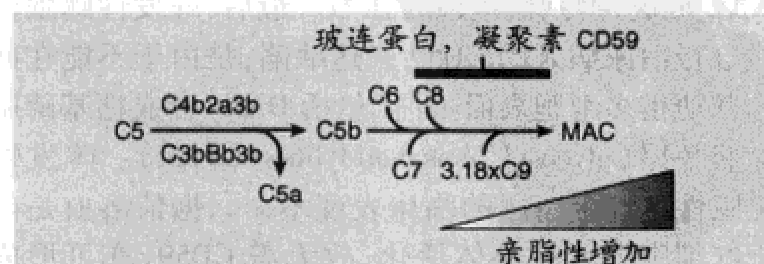


图 45-5 细胞膜攻膜复合物(MAC)的组装示意图。

缺乏是日本最常见免疫缺陷,杂合子频率达 3% ~ 5%。缺乏有效 MAC 对一般群体来说并无损害,而是可能具有某种选择性优势。

炎症反应时大量补体活化能形成足够数量的 MAC 沉积而使宿主细胞溶解。但是多数有核细胞都能抗拒 MAC 造成的渗透性改变,在 MAC 形成时即可使之“解体”(disassemble)。但是亚溶解性 MAC 沉积的非致死性效应,更易引起病理改变。多数细胞都是通过多种细胞信号转导途径的普遍激活而发生的。钙进入细胞活化蛋白激酶和磷脂酶 C,使环磷酸腺苷(cAMP)的生成上调。G 蛋白及其相关因子在细胞膜浓缩,也许直接定位在 C9。促分裂原活化蛋白激酶途径(ERK,JNK,p38)被激活,即可诱导转录因子(如 c-jun 和 fos)及细胞增生,抑制细胞凋亡。

对 MAC 沉积的反应,视细胞类型而异(表 45-3)。对吞噬细胞如多形核中性粒细胞或巨噬细胞,亚溶性 MAC 活化是促使活性氧类(如超氧化物和过氧化氢)以及前列腺素和白三烯的产生。血小板外膜与磷脂酰丝氨酸接触,可使血液凝固酶复合物形成增多,故潜含促凝作用。MAC 对内皮细胞的沉积,则可引发很多重要事项:诱导白介素(IL)-1α,可使自分泌和旁分泌内皮细胞进一步激活。改变内皮细胞膜的磷脂组分,诱导组织因子合成和上调纤溶酶原活化抑制剂的合成,以激发促凝状态。内皮细胞经 MAC 处理,对黏着分子的表达增多,包括胞间黏附分子(ICAM)-1 和 E-选择蛋白(E-selectin)。最后,MAC 通过生长因子的产生而促使内皮细胞增生。MAC 沉积虽不致发生细胞溶解,但却可因炎症、凝固和增生的加剧而处于更加危险的境地。

调节 MAC 形成具有重要临床意义,故已进入治疗研究领域。有两种液相蛋白即凝聚素(clusterin)和 S-蛋白(玻连蛋白,vitronectin)与 C5b-7 复合物结合,阻止其与脂膜的缔合。C8(一般是 2 ~ 4 个 C9 分子)与这种可溶复合物结合,称为 sC5b-9,已无溶解活性。CD59 是 MAC 形成的膜结合抑制剂。这种小糖蛋白以其糖基磷脂酰肌醇尾附着在细胞膜上。它与 C5b-8 结合紧密,防止 C9 结合和多聚化。CD59 表现出强烈的种属限制性,即对同一或紧密相关种的 MAC 形成,抑制作用最为强烈。最后,阵发性睡眠性血红蛋白尿病人的 CD59 表达缺陷,是由于不能在此和其他很多细胞表面蛋白(包括 DAE)合成糖基磷脂酰肌醇尾(glycosyl phosphotidylinositol tail)。阵发性睡眠性血红蛋白尿的临床表现不一。据信溶血是由于红细胞上低度补体活化,故无需 CD59,亦可形成 MAC 而发生溶血。

表 45-3

亚裂解性攻膜复合体活化效应

细胞型	效应
多数细胞	钙向细胞内流入增多 G 蛋白活化 蛋白激酶活化 转录因子活化 增生
中性粒细胞和巨噬细胞	释出活性氧类 磷脂酶 A_2 活化 释出前列腺素、血栓烷和白三烯
血小板	释出 ATP P-选择蛋白表达增加 促凝性膜改变
内皮细胞	IL-1α 合成增多 组织因子释出增多 von Willebrand 因子释出增多 碱性成纤维细胞和血小板衍生性生长因子合成增多
滑膜细胞	前列腺素合成增多 IL-6 合成增多 基质金属蛋白酶生成增加
肾小球上皮细胞	磷脂酶 A_2 活化 前列腺素合成 胶原和纤连蛋白合成增多
少突胶质细胞	髓磷脂碱性蛋白和蛋白脂质合成增多 细胞增生

ATP = 三磷酸腺苷;IL = 白介素。

过敏毒素

除 MAC 外,其他由于补体激活而发生的病理损害主要是由于过敏毒素(anaphylatoxin)作用。即激活期间由各相关蛋白分解产生的 C3a、C4a、C5a 肽。1910 年 Friedberger 把补体活化血清注入实验动物后,描述由此所致毒性效应而提出这一术语。过敏毒素有 77(C3a 和 C4a)或 74(C5a)个氨基酸长,有一羧基端精氨酸。C3a 和 C5a 结构已由 X 线晶体学和核磁共振测定,有一由保守二硫键相连的密集氨基端区。分子此处的阳离子氨基酸,据信是与过敏毒素受体相互作用的。过敏毒素的羧基端区是展开序列,只有最后 5 个氨基酸是与活力有关的。C 端精氨酸在血浆中很快即由羧肽酶 N 从过敏毒素未与受体结合的部分脱除。对此反应所作的研究表明:脱除精氨酸可使过敏毒素完全灭活,或使其作用减低至 1/1000。

对过敏毒素的认识,由于对其受体的鉴定而大为提高。鉴定是以分子克隆和免疫化学技术共同进行的。C5a 受体(C5aR,CD88)是首先被鉴定的过敏毒

素受体。它是一种七跨膜蛋白,偶联的配基与G蛋白信号转导结合。传统观念认为它只在粒细胞系表达,特别是中性和嗜酸性粒细胞。C5a对这两型细胞的强烈趋化作用,就是由它介导的。通过CD88的信号转导,可使一切颗粒内容物迅速分泌,包括蛋白酶、过氧化物酶、乳铁蛋白(由中性粒细胞和过氧化物酶而来)、主要碱性蛋白、嗜酸性阳离子蛋白(嗜酸性粒细胞)等。C5a也能诱导细胞因子的释出,如肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1、IL-6、IL-8、黏附分子等,以加强炎症反应。

从其他很多组织中也已发现C5aR(表45-4),主要如肝细胞;支气管和肺泡上皮;血管内皮;肾小球系膜和肾小管上皮细胞;脑星状细胞、小神经胶质细胞(microglia)、神经元等。C5a在这些组织中的作用仍未明了。体外实验证明这些细胞接触过敏毒素即被激活,产生细胞因子、趋化因子和前列腺素,并使细胞增生。

C3a受体已被鉴定,它也是一种七跨膜域蛋白。与C5aR的情况相似,C3aR的组织分布也比过去估计的大得多。几乎所有粒系细胞(包括肥大细胞)都有表达,促使变应介质释出。C3aR也已从很多组织中检出,Northern印迹分析RNA表达,证明脑中亦有此受体。但有关C3aR的详尽功能研究尚未进行。

过敏毒素有很多生物效应。一般说来,可使平滑肌收缩,征集粒细胞、单核细胞和肥大细胞。从理论上说,它能引起任何炎症情况下的病理生理改变。C3a和C5a在很多疾病中的作用都已得到证明,包括成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、多系统器官衰竭、脓毒性休克、心肌缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病等。心肺转流和血液透析病人中的"泵后"综合征,也是过敏毒素肽引起的。血液经过透析或灌注膜,即可发生补体活化。转流启动数分钟内,体外循环管道中C3a和C5a水平即见剧增,并被回输病人。呼吸窘迫、肺动脉高压和肺水肿都可能与此有关。还已证明转流手术后病人要在呼吸机上留置多长时间,即决定于再灌注时产生的C3a水平。

成人呼吸窘迫综合征和多系统器官衰竭的发生和持续时间,都与C3a和C5a有关。严重外伤后测得的C3a水平提示整个循环中C3a库都已激活,并可由此引起支气管收缩、血管通透性增加和血管内白细胞充塞。白细胞活化维持组织损伤周期,并使补体激活更甚。故休克及成人呼吸窘迫综合征时C3a持续增高是预后不良的征兆。

C5a在肺内病变中的作用,已由C5aR敲除小鼠得到阐明。已对一种肺免疫复合物损伤模型进行了研究。野生型小鼠经肺内卵白蛋白/抗卵白蛋白复合物诱导后,肺通气性和白细胞浸润都出现意料中的增加。但在C5aR缺失动物中未见发生这些作用。在其他动物模型中还已发现C5a能使实验性脓毒性休克时的心肌缺失-再灌注和组织损伤所致梗死范围缩小。

表45-4

过敏毒素受体分布及其细胞效应

细胞型	效应
C5aR(CD88)	
中性粒细胞	趋化
嗜酸性粒细胞	酶释出
嗜碱性粒细胞	产生活性氧
肥大细胞	黏附分子上调
单核细胞	IL-1、IL-6、IL-8合成增加
	合成前列腺素/白三烯
肝细胞	急性期反应物合成增多
肺上皮	IL-8增多
神经元细胞	?
内皮细胞	P选择蛋白表达增加
肾上皮/肾小管系膜细胞	增生
	合成生长因子
C3aR	
嗜酸性粒细胞	趋化
肥大细胞	酶释出
血小板	产生活性氧
	黏着分子上调
CNS(多种细胞)	?

CNS=中枢神经系统。

补体抑制剂

考虑到很多疾病状态时补体都是构成病理改变的中心介质,因此已有几种补体抑制剂进入前临床开发阶段也是不足为异的。它有几种不同形式。有些是不同的生理抑制剂,有些则是探索新药的分子生物学研究产物。

重要的是要注意在补体通路的哪个环节设计抑制剂。抑制活化途径就能限制生物学活性肽的产生。但要收到这种效果,就要对所有3条活化通路都予抑制。抑制C3活化,不但能防止C3a过敏毒素的产生,也能由于限制C3b在靶器上作为调理素的沉积而使病人对感染易感。抑制C3b沉积,从理论上说也能使病人清除免疫复合物的能力减低,造成肾、肺和血管损害。还能促使针对自体抗原的抗体生成。

抑制C5转化酶是很引人关注的课题,因为此举

当能防止C5a过敏毒素和MAC的产生，抑制一切病因性补体活化，而不致有C3b沉积受限潜含的免疫抑制效应。按此观点提出的抑制剂，是临床试验中的主流。

在补体抑制上需要关注的其他问题如抑制是短期还是长期的，作用是系统还是局部的。长期抑制补体，特别是在补体活化初期实施抑制，可能给病人带来感染。而数小时至数日的短期抑制，无论加于何环节，都不致发生问题。考虑到炎症一般都是局部现象，因此有几种机制正在试验把补体抑制剂限制在这些部位。这样只需较低剂量的抑制剂，即可在所需部位达到较高程度的抑制。

天然补体抑制剂

天然发生的控制补体活化的化合物，论述极多，包括植物、真菌、昆虫、毒液和细胞系的产物或浸膏。这些天然产物中，有些抑制补体的机制已被阐明，并有重要临床和实验意义。从台湾眼镜蛇(*Naja naja*)毒液分离到的144 000 D的糖蛋白，与Bb一起形成旁路转化酶，可使补体大量活化，实验动物发生肺微血管损伤。这种损伤虽非致死性，但最终可导致补体的完全缺失，持续4~6日。利用这个窗口，也能看出补体系统在免疫复合物血管炎、肾小球肾炎、多发性硬化和移植物排异反应等动物模型中的重要作用。

应用最广的天然补体活化抑制剂可能就是肝素。虽然从1929年以来就已知道肝素能抑制补体，但作用机制并未明了。它能使经典和旁路活化减低。有人报道它能阻断C3b与Bb的缔合，抑制C4与C1s、C2结合，灭活C1q。在临床实践中，肝素的抗补体作用已被用于防止心肺转流(体外循环)时的补体活化。测定转流后补体活化产物如C3a或可溶性C5b-9证明：应用肝素包被的体外循环管道(如Duraflo Ⅱ)，可使成人和儿科病例的补体活化产物减少35%~70%。虽然很多研究都已见到肝素包被的体外循环径路可使补体活化减少，但却很少见到与临床转归相关性的分析。

可溶性CR1

可溶性CR1(sCR1)是最先精心设计的补体抑制剂，用来进行广泛测试的。应用这种RCA蛋白的设想是它有多种作用机制。对C3b有两个分开的部位，对C4b有一个结合部位。它不仅能作为C3b和C4b酶降解的辅因子，还能使经典性(C3b4b)和旁路($C3b_2$)C5转化酶解离。它是以重组技术以动物细胞产生的。含有CR1(30SCR)整个胞外部分。有一种改良产品，是以碳水化合物涎酸Lewis^X(P-选择蛋白和E-选择蛋白配基)修饰蛋白的方法得到的。经此修饰，即可使sCR1直接作用于活化(发炎)内皮。已经开发的另一种改良sCR1，不是用整个30-SCR蛋白，而是只取前3个SCR，即可与羧基端一阳离子肽(其后有一肉豆蔻酸基)共同起到补体灭活作用。这种SCR是作用于细胞脂膜蛋白的。此技术已证明在可以局部发送sCR1如关节内注射或移植前供体器官灌注等情况时都能收效。

与膜结合的对应情况相似，sCR1与C3b和C4b结合，封闭人体经典和旁路补体活化。在很多实验动物中，也能阻止补体活化，已有将近100份文献报道它们在很多疾病模型中的应用。

首先以sCR1测试的疾病模型，是大鼠的心肌缺血-再灌注损伤。疾病模型包括小鼠和大鼠中的肠缺血，小鼠中的大脑中动脉结扎。应用sCR1后，都可收到组织损伤减轻、中性粒细胞集结减少、炎症性介质如白三烯B_4浓度减低等效验。同种移植时，供体器官发生明显缺血-再灌注性损伤。肾和肺移植的动物模型证明sCR1能使移植物存活时间大为延长。有一项人体肺移植研究，病人在移植物血流恢复前，随机接受一次性sCR1 10 mg/kg输注，可使术后补体活化抑制2日。所有病例应用呼吸机和在重症监护病房(ICU)的停留时间都有缩短趋势，但未达统计学意义。术中用过心肺转流(可能有更多补体激活)的病例，如以sCR1处理，术后应用呼吸机的时间能减少56%($P=0.035$)。

sCR1在自身免疫病中也已作过测试。sCR1静脉注射，可使大鼠由胶原诱导的关节炎推迟发生，已发病的则可抑制病情的进展。就实验性自身免疫神经炎而言，有一种Guillain-Barré综合征模型，每日应用sCR1能防止麻痹和坐骨神经损害。另从重症肌无力、多发性硬化和肾小球肾炎模型中，也已收到类似效验。

CD55-CD46

作为治疗性补体抑制剂正在开发中的另一可溶性RCA蛋白，是根据DAF和MCP提出的。前已指出，DAF作用是对C3和C5转化酶的唯一衰变加速

剂,MCP则可对C3降解起辅因子作用。现在制成一种重组融合蛋白,有MCP的4个SCR,后为DAF的4个SCR;这种蛋白也像sCR1一样,有衰变加速和辅因子作用。

转基因动物

异种移植(xenotransplantation)为实体脏器移植长期缺乏提供了一个解决途径。研究最多的供体动物是猪,因为猪有很多实验和现实特征都很理想,如个体大小和生产便易等方面。虽然应用免疫抑制和其他方法,可能克服细胞免疫障碍,但异种移植面对的立即问题是超急性排异如何解决。由于天然IgM抗体与异体移植物中血管内皮反应,可使移植物功能立即(数分钟内)停止。这些抗体的作用目标主要是移植物上的碳水化合物组分半乳糖-(α1,3)-半乳糖。这些抗体很快激活补体,造成血管内凝血、组织水肿、出血和内皮活化。预防超急性排异反应,须减低抗体或其抗原水平,抑制补体活化,或三者并举。

由于补体调节蛋白是种特异性(specics specificity)的,因此限制异体移植时的补体活化是利用转基因猪,使之表达一个以上人类膜蛋白。有一种方法是培养人类CD55(DAF)、CD59和α1,3-岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase)的转基因猪。此酶能修饰糖类抗原,已证明能使小鼠正位心脏移植的存活时间延长。两侧肾切除的狒狒,植入三重转基因猪的肾,不作免疫抑制及预处理。结果发现非转基因猪肾在3分钟内即丧失功能,很快失去生机,而6只接受转基因肾的狒狒,保持良好尿量3~5日。

C3A和C5A受体拮抗剂

过敏毒素的剧烈生物学效应和C3a及C5a很多被认为有病理作用的情况,使得开发特异性抑制剂的工作具有很大吸引力。由于过敏毒素的活性部位是在蛋白的羧基端部分,因此有可能开发出小分子拮抗剂,可供口服,易于合成,且价格低廉。这些都比应用生物制品如单克隆抗体、重组RCA蛋白更为优越。

迄今已报道几种合成C5a拮抗剂。一种是C5a的环式拮抗剂,乙酰-苯丙[L-鸟氨酸-脯-D-环己丙氨酸-色-精]。它能抑制C5a与CD88结合,有一20 nM的IC_{50}。在体内能抑制Arthus反应,完全阻断血管通透性、细胞溢出和系统性IL-6、TNF生成。研究过的其他C5a拮抗剂还有C5a本身的突变型,以随机噬菌体法选择,它也能抑制小鼠的Arthus反应,防止缺血-再灌注损伤的发生。但这些C5a抑制剂都还未在人类临床试用。此外,还有一种C3a的强烈小分子抑制剂作过摘要报道。体外试验此物对C3a介导的细胞活化、趋化和平滑肌收缩等有抑制作用。

补抑素

由于补体活化的核心事项就是C3蛋白酶解和以后对靶物表面的附着,因此寻找此环节抑制剂的设想似乎是合理的。有一种方法是利用随机肽库(random peptide librarics)技术来解决这个问题。选择并扩增与C3b特异性结合的噬菌体,以此方法鉴定出单一克隆。它有一环形肽,是以两个半胱氨酸形成二硫键构成的。保有C3结合的核心序列是在13个氨基酸构成的环肽即补抑素(compstatin)中(图45-6)。

补抑素抑制经典和旁路补体活化,IC_{50}值63及12 μM。补抑素作用机制不详。它似乎是与天然C3结合,结合部位不同于C3a/C3b裂解部位,已使蛋白发生改变,因而不能为两种C3转化酶所识别。补抑素已在几种疾病模型中作过测试,包括猪肾移植离体模型,体外循环诱导补体活化,肝素/鱼精蛋白复合物后补体活化等,都已显示有效。这些资料证明补抑素是C3活化的有效抑制剂,看来也是很安全的。因此对器官移植等情况应用补抑素或按其结构设计出的作用更强、口服有效的药物,应该是可能实现的。

抗C5

补体抑制剂作为一种潜在治疗物而受到最广泛关注的是作用于C5的单克隆抗体。此法治疗的优点是防止C5a(过敏毒素的最强烈成分)和MAC的生成。但C3b和C4b调理素仍能产生,因此即使在C5转化长期抑制下,病原体和免疫复合物仍能有效清除。由于有证据显示早期补体组分活化,对保持自体抗原耐受性甚为重要,因此抑制C5活化要比抑制C3活化更

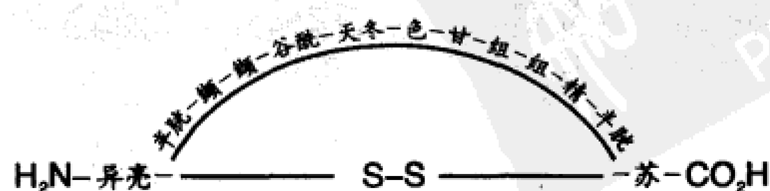


图45-6 环肽补抑素结构示意图。

能令人放心。此外,遗传性 C5 缺乏似乎危害不大。有些近交小鼠品系(inbred mouse strains)缺乏 C5,但感染未见明显增加,寿命亦未减少。人类 C5 缺乏的唯一后果似乎是发生奈瑟菌属感染的风险增加。

补体活化测定和动物模型系统中,已有几项应用抗 C5 单克隆抗体的报道。所有这些抗体都能阻断 MAC 形成,有些还能阻断 C5a 的生成。这些都是已获选用于临床开发的蛋白。

关节炎

现已发现 C5 天然缺乏的小鼠,故可用来产生小鼠单克隆抗 C5 抗体,对一些治疗进行检测。胶原诱发性关节炎是人类类风湿性关节炎的模型。小鼠以完全 Freund 佐剂加牛型Ⅱ类胶原免疫,引起的外周关节炎症,组织病理学改变即与类风湿性关节炎相似。如在初次胶原免疫前先以 C5 抗体处理 3 周,可使溶血补体总水平减少约 60%。此举可使小鼠中关节炎得到完全防止。接受对照抗体的关节炎小鼠,组织学检查可见典型增生性滑膜炎改变,中性粒和单核细胞浸润,软骨丧失,骨质侵蚀。而经过 C5 抗体处理的小鼠,则关节正常,关节面平整。以后研究人员又注意到 C5 抗体对已发疾病的减轻作用。C5 抗体和对照抗体都到临床已有明显关节炎表现时再予应用,结果发现接受对照抗体的小鼠,爪增厚、临床积分和关节受累数都在不断增加。而以 C5 抗体处理的小鼠,关节炎不再发展,并有病情缓解、关节侵蚀数明显减少的迹象。鉴于这些和其他有关研究结果,临床已有以 C5 抗体试用于人类类风湿性关节炎、膜增生性肾小球肾炎和狼疮性肾炎的报道。

心肺转流和心肌缺血

抗C5抗体中有较小部分是作为“单链Fv”产生的,为分子量约 30 000 的重组蛋白,具有原先单克隆抗体 Fab 部分的特征。它与 C5 结合,抑制 C5 转化酶,几乎具有完整抗体样功效。现正为不稳定型心绞痛、心肌梗死后血栓溶解或血管形成以及心肺转流后心肌损害等开发此试剂。

移植排异

与可溶性 CR1 和前述其他补体抑制剂相似,抗 C5 治疗也被用于延长异种移植物的存活时间。结果提示:抗 C5 在处理人类急性移植物排异反应上也能起到一定作用。

其他炎症性病变

抗 C5 抗体还有几种治疗用途。现已证明它能使(NZB × NZW)F_1 小鼠系统性红斑狼疮模型的蛋白尿出现推迟,存活时间延长。

今后展望

对补体系统的认识还在向纵深发展。它已不再是单纯的人类免疫系统抗微生物效应物。虽然补体系统在感染和炎症反应中扮演重要角色,但也有很多有害作用必须控制,涉及范围从免疫复合物损伤到生殖。与补体系统有关的蛋白,半数以上是用于控制活化和效应功能的。

认识补体如何激活和如何进行控制,为开发治疗人类疾病的药物带来了新的机遇。预料今后几年中,将有很多这样的药物获准用于临床。最可能取得成功的治疗目标是 C5/C5a 抗体,最可能从补体抑制受益的疾病是心和脑缺血性损伤和关节(肾)的自身免疫(炎症性)损伤。

推荐阅读

Barilla-LaBarca ML, Atkinson JP. Rheumatic syndromes associated with complement deficiency. Curr Opin Rheumatol, 2003, 15: 55 – 60.
与补体缺乏相关的风湿综合征。
Bhole D, Stahl GL. Therapeutic potential of targeting the complement cascade in critical care medicine. Crit Care Med, 2003, 31(1 Suppl): S97 – S104.
有关补体抑制剂和拮抗剂临床应用的综述。
Carroll MC. A protective role for innate immunity in autoimmune disease. Clin Immunol, 2000, 95: S30 – S38.
天然免疫系统组分缺乏是发生自身免疫病的危险因素。

(王贤才 译;王小磊,卫亚莉 校)

卷 Ⅷ

心血管疾病

第46章　接待可能有心血管病的病人(375)
第47章　心血管病的流行病学(387)
第48章　心功能和循环调控(394)
第49章　心脏放射学(403)
第50章　心电图(412)
第51章　超声心动图(420)
第52章　核心脏病学和计算机断层扫描(428)
第53章　心血管磁共振成像(435)
第54章　心导管术和血管造影术(439)
第55章　心衰的病理生理和诊断(445)
第56章　心衰的处理和预后(457)
第57章　电生理原理(474)
第58章　电生理诊断技术(480)
第59章　室上性心律失常(487)
第60章　室性心律失常和猝死(499)
第61章　电生理干预和手术(512)
第62章　抗心律失常药(519)
第63章　动脉高血压(528)
第64章　肺动脉高压(553)
第65章　成人先天性心脏病(564)
第66章　动脉粥样硬化、血栓形成与血管生物学(581)
第67章　心绞痛(589)
第68章　急性冠状动脉综合征:不稳定型心绞痛和非ST段抬高的心肌梗死(606)
第69章　ST段抬高的心肌梗死和心肌梗死并发症(620)
第70章　经皮冠状动脉介入治疗(643)
第71章　冠状动脉疾病的手术治疗(649)
第72章　心脏瓣膜病(654)
第73章　心肌病(670)
第74章　心包病(688)
第75章　主动脉病(696)
第76章　末梢动脉粥样硬化性疾病(703)
第77章　其他末梢动脉病(713)
第78章　末梢静脉病(721)
第79章　心脏肿瘤、创伤和系统性疾病(729)
第80章　心脏移植(734)

第46章
接待可能有心血管病的病人

Lee Goldman

心血管病患者可以种种症状和体征出现,每一种症状和体征,又可能是由非心血管病引起的。另一方面确有心血管病者又可毫无症状。由于在美国和其他发达国家,心血管病都是首屈一指的死亡原因,因此必须认真对待这类病人,及早发现心血管病,对心血管的症状和体征,都要深入检查,并给予适当治疗。20世纪60年代以来,由于诊断、治疗和预防方面的一系列进步,美国经年龄校正的心血管病死亡率已大为下降。但由于40岁以上人口的增多,美国死于心血管病的绝对人数仍未减少。

检查已知或疑有心脏病患者时,医生必须迅速决定是否有可能危及生命的情况存在。面对这样的情况,检查必须集中于当前的特定问题,同时迅速从事方向明确的有关检验。可能危及生命的情况如急性心肌梗死(第68章)、非稳定型心绞痛(第68章)、疑为主动脉夹层形成(第75章)、肺水肿(第56章)和肺栓塞(第94章)等。

提示心血管症状的病史

病人可能自动诉述各种心血管症状(表46-1),但有时只有深入了解周密、完全的病史时,才能引出这些症状。对疑有心血管病的病人,注意提问有关心血管症状,是把握现在病史的关键内容;对其他病人来说,这些问题则是系统回顾时的基本内容。

表46-1

心血管病的主要症状
胸痛或胸部不适
呼吸困难,端坐呼吸,阵发性夜间呼吸困难,喘息
心悸,头晕,晕厥
咳嗽,咯血
疲乏,软弱
用力时肢体痛(跛行)

胸痛

胸部不适或疼痛,是心肌缺血的主要症候,原因为冠心病或任何由于心肌供氧量与需氧量不平衡而导致心肌缺血的情况(第68章)。新发生的急性(常为进行性)疼痛,可能提示急性心肌梗死、非稳定型心绞痛及主动脉夹层形成;肺源性病因如急性肺栓塞、胸膜刺激;胸壁、胸肌或肩部肌肉骨骼性情况;以及胃肠病变如食管反流或痉挛、消化性溃疡病、胆囊炎等(表46-2)。心肌梗死引起的胸部不适,通常是在无直接或明显临床诱因时发生的,至少经历数分钟发展到一定程度,病人感受不一,从令人困扰的不适到剧痛(第68章)。虽然病人可以用各种形容词来描述他的感受,医生必须对任何不适都充分注意,特别是向颈、肩或上肢放射时。非稳定型心绞痛的胸部不适,临床上与心肌梗死很难区分,惟前者由活动诱发可能更为明显,抗心绞痛治疗则收效较快(第68章)。主动脉夹层形成(第75章)典型表现为突发性剧烈胸痛,向背部放射,疼痛部位常能提示夹层发生部位:升主动脉夹层形成时,胸痛常向背部放射,降主动脉夹层形成则常为背部疼痛而向腹部放散。故如有背痛或有高血压史及其他诱因如Marfan综合征,应立即注意检查末梢动脉搏动,了解大血管是否已被夹层形成所波及,并由胸片观察主动脉大小。如以上初步检查证实有疑点,就应进一步作经食管的超声心动图、CT或磁共振成像(MRI)。心包炎的疼痛(第74章)可能很像急性心肌梗死,以胸膜炎性疼痛为主,也可能是持续性的。体检的关键改变是胸膜摩擦音。肺栓塞的疼痛(第94章)常为胸膜性质,伴有呼吸困难;咯血亦可有之。任何病因性肺动脉高压(第64章)皆可伴有劳力性胸部不适,并常伴有严重呼吸困难和发绀。

表 46-2

胸痛原因

情况	位置	性质	持续时间	加剧及缓解因素	伴随症状及体征
心血管病因					
心绞痛	胸骨后，放射至（有时只限于）颈、颌、上腹、肩、臂（常为左臂）	压迫感，挤压感，沉重感，消化不良	<2～10分	可由运动、寒冷及情绪激动所诱发；休息及硝酸甘油则可缓解；非典型（prinzmetal）心绞痛可与活动无关，常在清晨发生	S_3 或疼痛时出现乳头肌功能失常的杂音
静息或非稳定型心绞痛	与心绞痛同	与心绞痛同，但可更剧烈	常<20分钟	与心绞痛同，运动耐力减低，或在休息时发生	与稳定型心绞痛相似，但可更明显，可发生暂时性心衰
心肌梗死	胸骨下，放射情况可与心绞痛相似	沉重，压迫，缩窄，烧灼感	突发起病，30分钟以上，但可变异	不能由休息及硝酸甘油缓解	气促，出汗，软弱，恶心，呕吐
心包炎	常始于胸骨或指向心尖，可放射至颈或左肩，常比心肌缺血时的疼痛更为局限	锐利，刀戳样，刺痛	持续多小时至数日，可有起伏	深呼吸、转动胸部及仰卧时加剧，坐起前倾则可缓解	心包摩擦音
主动脉夹层形成	前胸，可向背部放射	剧烈，刀割样，撕裂样	突起，毫无松动	常有高血压，或 Marfan 综合征等诱导背景	主动脉瓣关闭不全杂音，脉搏（血压）不对称，神经缺失性病征
肺栓塞（常无胸痛）	胸骨下或在肺梗死区	胸膜炎性（肺梗死时）或为心绞痛样	突起，数分钟至<1小时	可因呼吸而加剧	呼吸困难、急促，心动过速，血压下降，急性右室衰竭征，大栓子时肺动脉高压，啰音，胸膜摩擦音，肺梗死时咯血
肺动脉高压	胸骨下	压迫，苦闷	与心绞痛相似	用力时加剧	疼痛常伴有呼吸困难，肺动脉高压
非心脏性病因					
肺炎合并胸膜炎	局限于病区	胸膜炎局限	短暂或延长	呼吸疼痛	呼吸困难，咳嗽，发热，叩诊浊音，支气管呼吸音，偶有胸膜摩擦音
自发性气胸	一侧	锐痛，高度局限	突起，持续多小时	呼吸疼痛	呼吸困难，病区叩诊反响过强，呼吸音及语音减低
肌肉骨骼病	不一	酸痛	历时长短不一	运动时加剧；肌肉劳累或外伤史	压痛或运动时触痛
带状疱疹	皮区分布	灼痛，刺痛	长时	无	病区可见水疱性皮疹
食管反流	胸骨下，上腹部	烧灼感，内脏性不适	10～60分钟	大量进食及饭后躺卧加剧，制酸剂可使之缓解	胃灼热
消化性溃疡	上腹，胸骨下	内脏烧灼感，钝痛	长时	进食和制酸剂可使之缓解	
胆囊炎	上腹，右上腹部	脏器性	长时	饭后痛或饭后不加剧	右上腹部可有压痛
焦虑状态	常局限于心前区	不定，部位常能转移	不一，常多变	情景性	叹息式呼吸，胸壁常有压痛

由 Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In Cecil Essentials of Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997, pp. 11－12.

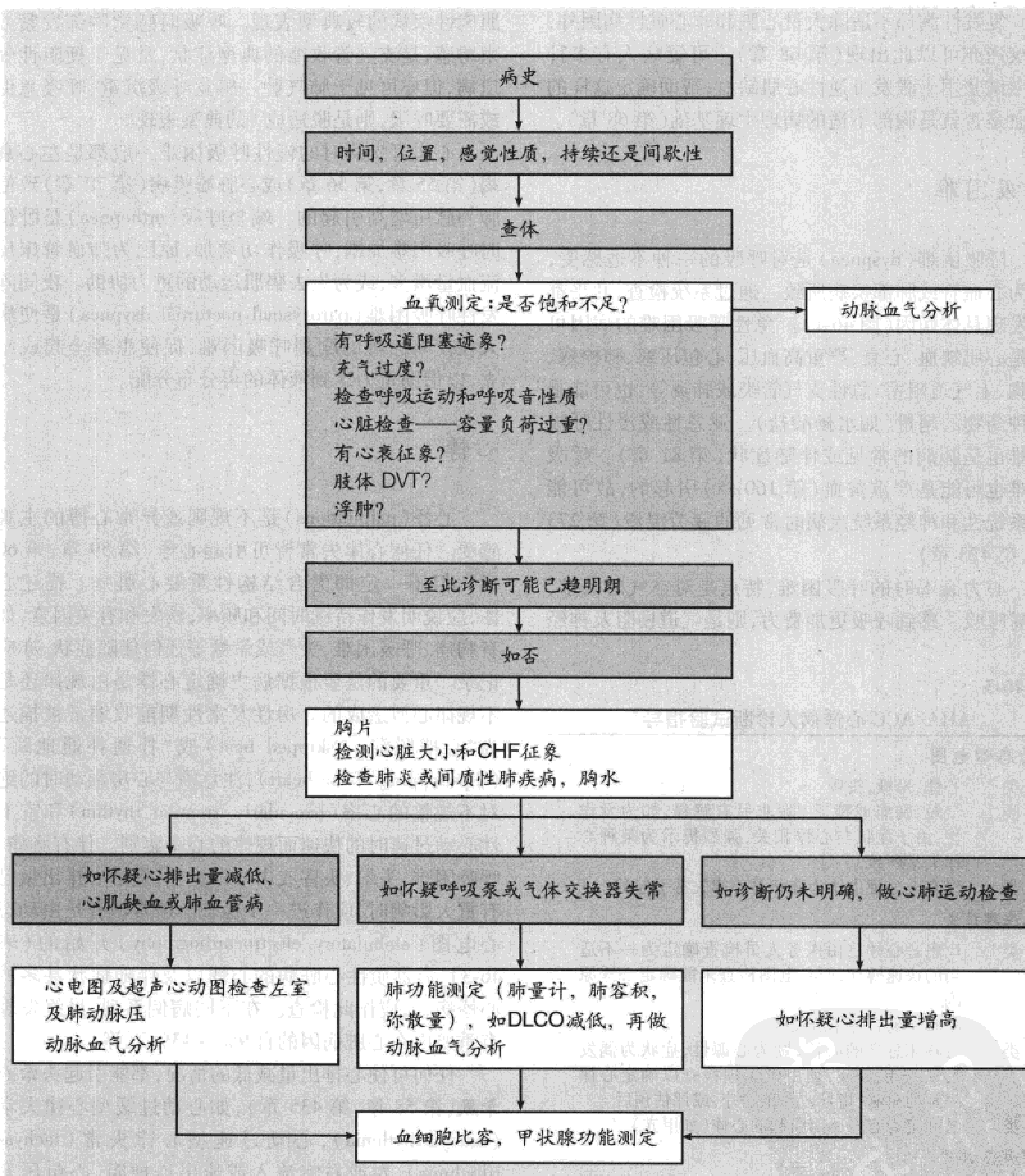


图 46-1 呼吸困难病人的检查步骤。检查速度和详尽程度视病人症状轻重和急剧程度而定。如对一位急性严重呼吸困难的病人来说，首先要查的可能是动脉血气分析，而对原因不明的慢性呼吸困难病人来说，在检查进入到很后期以前，可能都无需作此测定。如根据当时已有资料，诊断已很明确，则任何时候都可用药（如某种扩支药）试为治疗。（HF = 充血性心力衰竭；DLco = 肺一氧化碳弥散量；DVT = 深静脉血栓形成。）（由 Schwartzstein RM, Feller-Kopman D. Approach to the patient with dyspnea. In Braunwald E, Goldman L 〈eds〉. Primary Cardiology. 2nd ed. philadelphia: WB Saunders, 2003. ）

复发性胸部不适除大量心脏和非心脏性病因外，心绞痛亦可以此出现（第68章）。可疑病人有多种应激试验用于激发可逆性心肌缺血，帮助确定这样的缺血是否就是胸部不适的病理生理基础（第68章）。

呼吸困难

呼吸困难（dyspnea）是对呼吸的一种不适感受，常为心血管或肺部疾病所致。通过系统检查，几乎都能发现具体病因（图46-1）。急性呼吸困难的病因可能是心肌缺血、心衰、严重高血压、心包压塞、肺栓塞、气胸、上气道阻塞、急性支气管炎或肺炎等，也可能是某种药物的超量（如水杨酸盐）。亚急性或慢性呼吸困难也是肺病的常见或伴随症状（第81章）。呼吸困难也可能是严重贫血（第160章）引起的，故可能与系统性和神经系统疾病时常见的疲劳混淆（第273章，第423章）。

心力衰竭时的呼吸困难，特点是对空气的渴求，急需呼吸。感到呼吸更加费力，则是气道梗阻及神经肌肉性疾病的较典型表现。呼吸时感觉胸部发紧或束缚感，是支气管收缩的典型症状，常见于梗阻性气道病，但亦可见于肺气肿。感觉呼吸沉重、呼吸急促或需要呼吸，则是脱适应①的典型表现。

心血管疾病时的慢性呼吸困难一般都是左心衰竭（第55章，第56章）或心脏瓣膜病（第72章）致使肺静脉压增高引起的。端坐呼吸（orthopnea）是卧位时呼吸困难加剧，呼吸作功增加，原因为肺血管床反流血量增多，或为失去膈肌运动的重力协助。夜间阵发性呼吸困难（paroxysmal nocturnal dsypnea）是使病人在夜间惊醒的剧烈呼吸困难，促使患者坐起或站立，以借助重力达到液体的再分布分配。

表46-3

AHA/ACC 心悸病人诊断试验指导*

动态心电图	
Ⅰ类	心悸，晕厥，头昏
Ⅱ类	气短，胸痛或疲乏（除非另有解释，如为发作性，由于症状与心悸相关，强烈提示为某种心律失常所致）
Ⅲ类	没有充分理由认为症状是心律失常引起的
电生理检查	
Ⅰ类	1. 患者心悸已由医务人员检查确定为一不适当的快速搏动，而心电图检查未能确定心悸原因 2. 心悸前有过晕厥发作
Ⅱ类	有临床意义的心悸，疑为心源性，症状为偶发性，故未能核实，须由电生理检查以确定心律失常的机制，指导或提供治疗，或评估预后
Ⅲ类	已确定为心外原因引起的心悸（如甲亢）
超声心动图	
Ⅰ类	有心脏病证据的心律失常 伴有心律失常的遗传病家族史
Ⅱ类	通常伴有心脏病的心律失常，但无心脏病证据 心房颤动或扑动
Ⅲ类	心悸但无心律失常证据 轻微心律失常但无心脏病证据

* Ⅰ类：一般认为测试有益，应予检查；Ⅱ类：测试常亦有益，但是否应当作，意见尚未一致；Ⅲ类：一般认为测试无益。

AHA＝美国心脏协会；ACC＝美国心脏学会。

由 Goldman L, Braunwald E, eds. Primary Cardiology. Philadelphia: WB Saunders, 1998. P. 126.

心悸

心悸（palpitations）是不规则或异常心搏的主观感受。任何心律失常皆可引起心悸（第59章，第60章），但不一定即潜含结构性重要心脏病。描述心悸，应说明发作持续时间和频率，诱发和有关因素，如有胸痛、呼吸困难、头晕或晕厥等任何伴随症状，亦应记录。重要的是要根据病史确定心悸是由规律还是不规律心搏造成的。房性及室性期前收缩常被描述为"心搏脱漏"（skipped beat）或"扑通扑通地跳"（flip-flopping of the heart），注意须与心房颤动时的绝对不规整的心率（irregularly irregular rhythm）和室上性心动过速时的快速而规律的心率鉴别。伴有胸痛、呼吸困难、头晕、头昏或出汗等症状，提示心排出量已有重大影响时，应作进一步检查。通常检查是由动态心电图（ambulatory electrocardiography）开始的（表46-3），有器质性心脏病的心悸以及伴随症状甚多的心悸病人，应作此检查。在不同病例系列，最终发现有重要内在心脏病因的自9%～43%不等。

任何可使心排出量减低的情况，都能引起**头晕**或**晕厥**（第58章，第435章），如心动过缓型心律失常（bradyarrhythmia），心动过速型心律失常（tachyarrhythmia），左或右室流入或流出道梗阻，心包压塞（cardiac tamponade），主动脉夹层形成，严重泵衰竭等；亦可由于反射性血管舒缩失稳定性，如血管迷走性、情境性及颈动脉窦性晕厥等。神经疾患如偏头痛、短暂缺血性发作及癫痫等，亦可使意识暂时丧失。

①deconditioning，长期失重后发生的一种心血管功能改变，可能与下肢血量转移至胸，造成反射性多尿及血容量改变有关。
——译者

通过病史、体检和心电图检查，常能对晕厥病因作出诊断。心律失常所致晕厥，发生时一般很少有预警征兆。用力时或用力刚完即发晕厥，是主动脉瓣狭窄和肥厚梗阻性心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy)的典型表现。很多病人还须深入检查，以确定中枢神经系统疾病、心排出量减低原因及颈动脉窦性晕厥。如由病史、查体和心电图，未能提供有益诊断信息，阐明晕厥的特异病因，如患者有心脏病或心电图检查异常，就应作持续性动态心电图监测，以诊断可能存在的心律失常(图435-1)，有些病人可能须作规范的电生理测试(第58章)。无心脏病迹象的病人，倾斜试验(第58章，第435章)有助于反射性血管舒缩失稳定性的诊断。

其他症状

干咳(nonproductive cough)(第81章)常为肺静脉压增高和原未料及的心衰早期症状。**疲乏**(fatigue)和**软弱**(weakness)是晚期心脏病的常见症状，患者很难从事正常活动。为对心脏限制的轻重进行分类，已有不同方法，从Ⅰ类(限制甚微或无)至Ⅳ类(严重受限)不等(表46-4)。**咯血**(hemoptysis)是肺栓塞病人的典型表征，但亦常见于二尖瓣狭窄、肺水肿、支气管扩张和支气管炎时。**跛行**(claudication)即劳力时肢体疼痛，应警惕末梢动脉病的可能(第76章，第77章)。

完整病史

完整病史应包括全面系统回顾、家族史、社会史和过去病史(第11章)。系统回顾(review of systems)可能发现其他症状，提示某一系统性疾病而为其心血管情况的发生原因。家族史应注意过早发生的动脉硬化症及家族性异常的迹象如QT延长综合征(第57章)及肥厚型心肌病(第73章)等。

社会史应问到抽烟、饮酒和违禁药品等事项。通过过去病史，了解曾患病变及用药情况，从中提示的系统性病变，自慢性阻塞性肺病(由此可以解释呼吸困难症状)至血色病(hemochromatosis)(可能是限制性心肌病的病因)不等。如鉴别诊断中还考虑到细菌性心内膜炎，则注意关问近期牙科及其他诊疗操作亦甚重要。

检查和发现心血管体征

心血管体检是完整体检的一部分，从中可能发现

表46-4

3种心血管功能检测法的比较

级别	纽约心脏协会心功能分类	加拿大心脏学会心功能分类	特定活动指标
Ⅰ	有心脏病但体力活动不受限制。普通体力活动不会引起过分疲劳、心悸、气促及心绞痛	日常体力活动如步行、上楼梯不会引起心绞痛。工作或娱乐中激烈、快速或长时间劳累可致心绞痛	能完成任何需要≥7代谢当量的活动，如能携带80磅重物；能在室外劳动(铲除积雪和污物)；能从事文娱活动(滑冰、打篮球、橡皮球、手球、慢跑或步行5 mph)
Ⅱ	有心脏病并使体力活动轻度受限。休息时舒适。日常体力活动可致疲困、急促、心悸或心痛	日常活动轻度受限。步行或快上楼、快上坡、走路或爬楼是在饭后、寒冷、有风或情绪激动时，还是只能在睡醒数小时内完成。正常情况下，以常速平地步行2街区或上普通楼梯1层以上	能完成需要≥5代谢当量的任何活动，但不能完成需要≥7代谢当量的活动，如性交无需中途停顿，收拾庭园，耙土，除草，穿四轮溜冰鞋，跳狐步舞，平地步行4 mph
Ⅲ	心脏病引起体力活动的明显限制。休息时舒适。未到日常体力活动已可引起疲劳、心悸、气促或心绞痛	日常活动明显受限。正常情况下平地步行1~2个街区，上楼1层以上	能完成任何需要≥2代谢当量的活动，不能完成任何需要≥5代谢当量的活动，如淋浴(不停顿)，拆除和整理卧具，擦窗，步行2.5 mph，玩滚木球，高尔夫球，穿衣(不停顿)
Ⅳ	从事任何体力活动皆感不适的心脏病患者，甚至休息时亦有心脏功能不全或心绞痛症状。从事任何体力活动都会使不适加剧	从事任何体力活动皆感不适：休息时亦可发生心绞痛症状	不能完成需要≥2代谢当量的活动，不能从事上述活动("特定活动分级"Ⅲ级)

mph=英里/小时。

由 Goldman L, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessting cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. Circulation, 1981, 64: 1227-1234. 美国心脏病协会惠允复制。

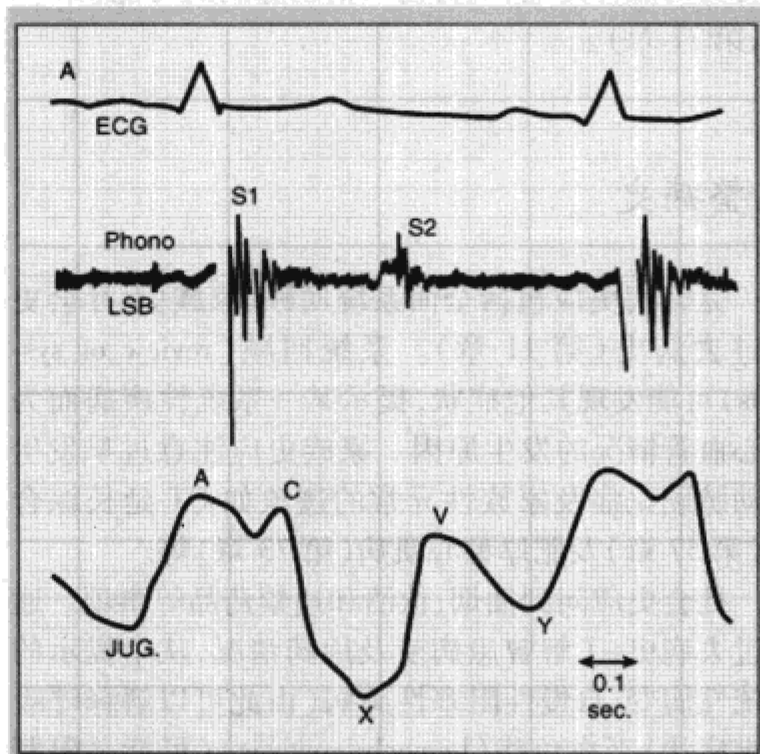


图 46-2 正常颈静脉搏动。ECG = 心电图；JUG = 颈静脉；LSB = 胸骨左缘；Phono = 心音图；S_1 = 第一心音；S_2 = 第二心音；Sec = 秒。

重要线索，诊断无症状及显症性心脏病，还能发现非心血管病的心血管症候。心血管检查应由细致的脉搏和血压检查开始。怀疑主动脉夹层形成（第 75 章）时，两臂血压均应测量，最好再检查下肢血压（至少一侧）。如疑为主动脉缩窄（coarctation）（第 65 章），上下肢血压均应测定。两侧上肢血压不一，亦可由于大血管的粥样硬化性病变，奇脉（pulsus paradoxus）是指吸气时收缩压减低 10 mmHg 以上的情况，为心包压塞（第 74 章）的典型改变。

一般外观

心衰病人呼吸节律可能加快。肺水肿病人呼吸急促常极明显，奋力呼吸。晚期心衰病人可能出现 Cheyne-Stokes 型呼吸。

根据病人外观，可能想到一些系统性疾病，如甲状腺功能亢进（第 239 章），甲状腺功能减退（第 239 章），类风湿性关节炎（第 278 章），硬皮病（第 281 章），血色病（第 225 章）等。另如 Marfan 综合征（第 276 章）、Turner 综合征（第 249 章）、Down 综合征（第 38 章）和多种先天性异常，也是可能一眼识别的。

眼底检查

检查眼底可能发现糖尿病及高血压性视网膜病，以及感染性心内膜炎典型改变的 Roth 点。网膜动脉串珠样改变则为严重高胆固醇血症的特征。可见巩膜发蓝的成骨不全（osteogenesis imperfecta），还可伴有主动脉扩张和二尖瓣脱垂。网膜动脉闭塞，栓子可能来自左房或左室凝块，或为左房黏液瘤，或为大血管脱落的粥样硬化碎屑。甲状腺功能亢进可有眼球突出和典型凝视（stare），而肌强直性营养不良（myotonic dystrophy）则伴有房室阻滞和心律失常，患者常有眼睑下垂，面无表情。

颈静脉

颈外静脉有助于右房平均压力的评估，正常情况下差异在 5 ~ 10 cmH_2O 之间。中心静脉压高度（厘米数）即由临床所见胸骨角上颈静脉膨胀高度加 5cm。正常颈静脉搏动以颈内静脉最易见到（而不是颈外静脉，除非颈静脉瓣已发生关闭不全），包括 a 波（右房收缩所致）、c 波（反映颈动脉搏动）、x 降支、v 波（相当于右室等容收缩，三尖瓣关闭不全时更为明显）和 y 降支（三尖瓣开放、心室充盈开始时发生）（图 46-2）。颈静脉压力和搏动异常，有助于心衰、心包病、三尖瓣病和肺动脉高压等情况的发现（表 46-5）。

颈动脉搏动

颈动脉搏动应观察容量和波形。主动脉瓣关闭不全、动静脉瘘、甲状腺功能亢进、发热及贫血等情况

表 46-5

静脉压与静脉搏动改变及其临床意义

1. 肝颈反流阳性：疑为充血性心力衰竭，特别是左室收缩期功能失常（建议超声心动图）
2. 循环静脉压增高而 x、y 降支不明显，心前区静寂，有奇脉：疑为心包压塞（建议超声心动图）
3. 体循环静脉压增高，y 降支锐利，有 Kussmaul 征，心前区静寂：疑为缩窄性心包炎（建议心导管及 MRI 或 CT）
4. 体循环静脉压增高，y 降支短而锐利，有 Kussmaul 征及肺动脉高压与三尖瓣关闭不全征象：疑为限制性心肌病（建议心导管及 MRI 或 CT）
5. a 波突出而体静脉平均压不一定增高：除外三尖瓣狭窄、肺动脉瓣狭窄所致右室肥大和肺动脉高压（建议超声多普勒）
6. v 波突出，y 降支锐利：疑为三尖瓣关闭不全（建议超声多普勒或心导管检查确定病因）

由 Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Edited by Eugene Braunwald. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.

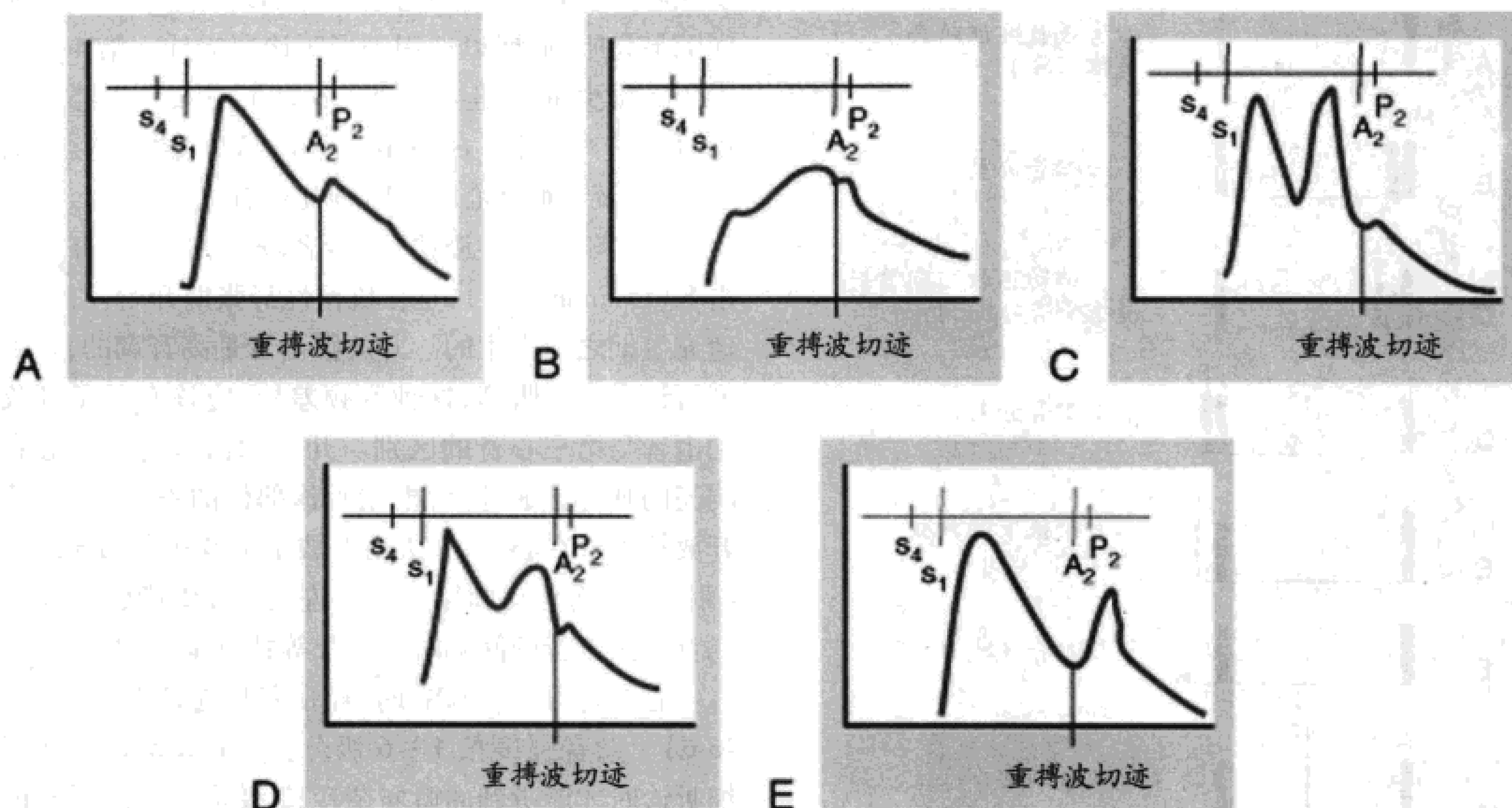


图 46-3 颈动脉搏动的波形改变及其鉴别诊断示意图。心音亦有记录。A，正常。B，升线一波脉(anacrotic pulse)，升支初起缓慢，尖峰与第二心音贴近。以上特征提示固定型左室流出道受阻，如瓣膜性主动脉狭窄。C，重搏脉或双波脉(pulsus bisferiens)，收缩期既有叩击波(percusion waves)又有潮波(tidal waves)。此型颈动脉波形最常见于有血流动力学意义的主动脉瓣关闭不全以及主动脉瓣关闭不全合并狭窄而以关闭不全为主时。偶见于二尖瓣脱垂及正常人。D，肥厚梗阻型心肌病时的双波脉。此型改变很少在床边由触诊发现。E，二波增强时的重搏脉，常见于脓毒症、严重心衰、低容量性休克、心包压塞和主动脉瓣换置后。

S_4 = 心房音；S_1 = 第一心音；A_2 = 第二心音的主动脉瓣成分；P_2 = 第二心音的肺动脉瓣成分。(由 Chatterjee K. Bedside evaluation of the heart: The physical examination. In: Chatterjee, K et al (eds). Cardiology: An Illustrated Text/Referemce. Philadelphia: JB Lippincott, 1991. pp 3.11 - 3.51)

下，由于搏出量增加，颈动脉搏动(图 46-3)频率可能增多，搏动也比正常更为强烈。主动脉瓣关闭不全和动静脉瘘时，搏动可呈重搏性(bisferious quality)。瓣膜性主动脉狭窄时，颈动脉升支(upstroke)迟延(第72章)，任何病因性搏出量减低时，波形正常，但振幅减低。

心脏的视诊和触诊

心前区视诊可能发现阻塞性肺病的充气过度和青春期前右室肥大所致左胸单侧不对称等现象。触诊可在病人仰卧或左侧卧位时进行，左侧卧位时左室心尖与胸壁更为贴近，更易发现最大搏动点和其他改变。低频改变如收缩期膨满或抬举，以掌跟最易发现，左室所致者在心尖，右室所致者在胸骨旁第3或第4肋间隙。左侧卧位时，以此法还能触及晚期心衰患者的 S_3 奔马律，左室膨胀性能不良时，尚能在舒张期触及 S_4 奔马律。左室尖部较为弥散，晚期心脏病者有时能发现明显的心律失常。手掌远端最易触及震颤(thrills)，它其实就是以触诊揭示的心脏杂音。就定义而言，震颤是标志强度4/6以上的杂音。高频改变可能以指尖最易探及，如二尖瓣狭窄时的开放拍击音(opening snap)和肺动脉高压时肺动脉瓣第二音的亢进。

听诊

第一心音(图 46-4)是二尖瓣和三尖瓣关闭产生的，以三尖瓣成分为主，二尖瓣狭窄病人如瓣叶运动尚佳，此音可能增强，如因二尖瓣关闭不全而闭合不良，则第一心音较弱(第72章)。第二心音主要是主动脉瓣关闭产生的，但肺动脉瓣关闭音通常也能听

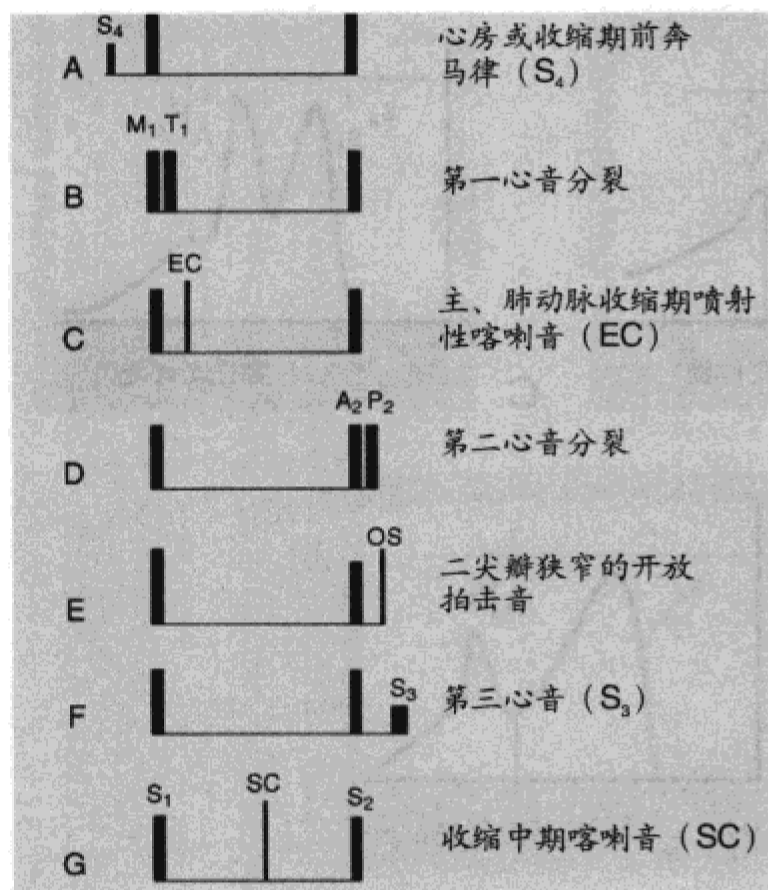


图 46-4 不同心音和附加音的时相（仿 Wood P. Diseases of the Heart and Circulation. 3rd ed. Philadelphil: JB Lippincott, 1968，惠允复制。）

到。正常是较响的主动脉瓣音先产生，再继以肺动脉瓣关闭。呼气时二者几趋重合，吸气时右室搏出量增加，第二心音常出现可分辨的分裂。房间隔缺损（第65章）或右束支阻滞时，分裂可趋固定。而左束支阻滞及其他可使左室排空推迟的情况时，可能出现反常分裂。系统性高血压时，第二心音的主动脉瓣成分增强，而主动脉瓣狭窄时则强度减低。肺动脉高压时，肺动脉瓣第二心音增强。

收缩早期喷射音与主动脉和肺动脉瓣强劲开启有关，如先天性主动脉瓣狭窄，瓣叶仍能活动时，高血压病人主动脉瓣开放有力，以及健康青年人特别是心脏排出量增多时，皆能听到此音。收缩中期及收缩晚期喀喇音（clicks），最常见的原因是二尖瓣脱垂（mitral valve prolapse）（第72章）。它是一种相对高频的杂音，以膜型听诊器最易听到。

第三心音相当于舒张早期心室快速充盈期产生，正常儿童和青年人即有，特别是搏出量增加时。但40岁以后如有第三心音，应考虑为异常，它是舒张早期心室充盈量增加（如二尖瓣关闭不全）或压力增高（如晚期心衰）的情况下发生的。左室 S_3 奔马律最易在心尖听到，右室 S_3 奔马律则以胸骨左缘第四肋间隙最易听到；皆以选用钟形听诊器为佳。第4心音青年人很少听到，但40～50岁以上成人由于心房收缩时心室顺应性（compliance）减低常能听到；高血压、心衰及缺血性心脏病时则几皆有之。

二尖瓣和三尖瓣狭窄（后者较少见）时的开放拍击音（opening snap），是在机械性舒张期开始，心室快速充盈期之前发生的。开放拍击音是高音调的，以膜型听诊器最易听到，这种音频差异，应该有助于开放拍击音与第三心音的区别。开放拍击音与第二心音响亮的肺动脉成分，可根据听诊部位的不同（二尖瓣开放拍击音在心尖，三尖瓣开放拍击音在左第3或第4肋间隙，而肺动脉第二音在左第2肋间隙）以及第二音与拍击音的间隔时相较长等特点来鉴别。

心杂音可分为收缩期、舒张期和连续性3型（表46-6）。杂音强度按1～6级分类。1级是只能在仔细听诊时才能听到的微弱杂音；2级是能立即听到的杂音；3级为中等强度杂音，4级是伴有震颤的响亮杂音，5级是听诊器只需部分接触胸壁就能听到的响亮杂音，6级则已强烈到听诊器尚未触及胸壁时即可听到。收缩期喷射性杂音一般以左室射血量最多的收缩中期最强，如固定瓣膜性，瓣膜上及瓣膜下主动脉或肺动脉狭窄时。肥厚性梗阻性心肌病时的杂音，也带有类似的喷射性质，但其高峰可能在收缩期的较后期出现，此时动力学阻塞是最大的（第73章）。全收缩期杂音是二、三尖瓣关闭不全和有左至右分流情况如室间隔缺损（左室至右室分流）时的特征。收缩晚期杂音是二尖瓣脱垂（第72章）及缺血性乳头肌功能失常的特征。瓣膜正常病人亦可因血流量增多而听到喷射性质的杂音，如高度贫血、发热、先天性完全性传导阻滞所致心动过缓等情况下；心内分流时大量血流奔涌而下，通过下流瓣膜时亦可产生此型杂音。有些操作如吸气、呼气、起立、蹲下、握拳等，可能对杂音的鉴别极有帮助，但要在病因和强度上作出确切判断，超声心动图检查一般还是必要的（表46-7）。

舒张早期高频杂音是各种病因性主（肺）动脉瓣关闭不全的典型表现。二（三）尖瓣狭窄杂音始于舒张早期至中期，如心房已无有效收缩，至舒张后期即趋减弱，但如心房仍能从事有效收缩，则在舒张后期强度常会增加。

连续性杂音可见于收缩期和舒张期都有压力阶差存在的各种异常，如动脉导管未闭、Valsalva窦动

表 46-6

心脏杂音的一些常见病因*

	常见位置	常见伴随情况
收缩期		
全收缩期		
二尖瓣关闭不全(MR)	心尖→腋窝	握拳↑;如 S_3 明显为 MR;左室常扩张
三尖瓣关闭不全(TR)	LLSB	吸气↑;右室常扩张
室间隔缺损(VSD)	LLSB-RLSB	常有震颤
收缩早中期		
固定型瓣膜上或瓣膜下	RUSB	如瓣膜能活动,有喷射性喀喇音;如不能活动,A_2 柔和或无;晚期高峰为狭窄较重
动态瓣膜下	LLSB→心尖+腋窝	肥厚梗阻型心肌病;如左室容量较低或收缩性能增高,杂音较强,如左室容量增加,杂音较柔和;阻塞迟延时可在收缩较晚期出现
肺动脉瓣狭窄(PS)	LUSB	吸气时↑
瓣膜下(漏斗样)	LUSB	吸气时↑
瓣膜上	LUSB	吸气时↑
"血流杂音"	LUSB	贫血,发热,任何原因所致血流增多
收缩中晚期		
二尖瓣脱垂(MVP)	LLSB 或心尖→腋	喀喇音在前;能使左室容量↓的操作可使杂音延长†
乳头肌功能失常	心尖→腋窝	缺血性心脏病
舒张期		
舒张早期	RUSB,LUSB	高音调吹风性;心内膜炎、主动脉病时伴有 AS;末梢血管阻力减低征
肺动脉瓣关闭不全(PR)	LUSB	肺动脉高压为病原因素
舒张中晚期		
二尖瓣狭窄(MS),三尖瓣狭窄(TS)	心尖,LLSB	低音调杂音;风湿性心脏病时杂音前常有开放性拍击音;可能由于通过二尖瓣的血流增多‡
心房黏液瘤	心尖(L),LLSB(R)	"肿瘤扑落音"
连续性		
静脉哼鸣音	颈静脉、肝静脉或乳房上	静脉受压或放上听诊器时消失
动脉导管未闭(PDA)	LUSB	
动静脉(AV)瘘		
冠状动脉	LUSB	
肺、支气管、胸壁	瘘上	
Valsalva 窦		
动脉瘤	RUSB	突发性

*第65章,第72章。

† 站立或声门紧闭时持续用力呼气(Valsalva 动作)可使左室(LV)容量减低;蹲下及下肢抬高时左室容量增加;肾上腺素能性刺激和期前收缩后的第一次心搏,收缩性能皆增强。

‡ 包括经房间隔缺损的左至右分流对三尖瓣及肺动脉瓣血流杂音的影响,以及室间隔缺损对肺动脉瓣及二尖瓣血流杂音的影响。

LUSB = 胸骨左上缘(第2~3肋间隙);RUSB = 胸骨右上缘(第2~3肋间隙);LLSB = 胸骨左下缘(第4肋间隙);RLSB = 胸骨右下缘(第4肋间隙)。

脉瘤破裂、动静脉瘘(冠状动脉、肺动脉、胸动脉)等,以及乳鸣(mammary soufflé)时。某些情况下,两种并存情况的杂音(如主动脉瓣狭窄合并关闭不全,房间隔缺损分流量大,致因相对性二尖瓣和肺动脉瓣狭窄而发生的血流杂音),可能很像连续性杂音。

腹部

心脏病人肝大的最常见原因是任何病因所致右心衰竭时,右侧压力增高所致肝脏淤血。测试肝颈反流(hepatojugular reflux)即压迫肝脏时显示的颈静脉压增高,它表明晚期右心衰竭或右室充盈受阻。腹部检查还可能发现系统性病变如血色病(hemochromatosis)和结节病(sarcoidosis)所致肝大,但它们也可能累及心脏。病情较重者,还可出现脾大与腹水。能被触及的大型多囊肾(polycystic kidneys)常伴有高血压。提示肾动脉狭窄和腹主动脉增大的收缩期杂音,是动脉硬化的线索。

肢体

肢体应注意检查末梢搏动、水肿、青紫和杵状变。末梢动脉搏动减弱提示末梢动脉病(第76章,第77章)。下肢搏动迟后符合主动脉缩窄,亦可见于主动脉夹层形成后。

水肿(彩页1图46-5)是右心衰竭的主要症候。心衰、心包病及肺动脉高压所致水肿,一般是对称的,自踝向上发展;这些心脏病因性水肿时,都可伴有颈静脉膨胀,并常有肝淤血。单侧水肿提示血栓性静脉炎(thrombophlebitis)及近端静脉或淋巴管受阻(图46-6)。无左、右心衰证据的水肿,提示肾脏疾病、低蛋白血症、黏液水肿和其他非心脏性病因。两侧浮肿的非选择性病例中,约40%有肺循环压力增高,约20%为双侧静脉病,约20%为肾病,约25%为特发性浮肿。

青紫(发绀)(彩页1图46-7)是毛细血管床中还原血红蛋白超逾5 g/dL时发生的微蓝色改变。中央性青紫是由于吸入氧浓度减低或肺中血液未能氧合而使氧饱和度不足,如晚期肺病、肺水肿、肺动静脉瘘和右至左分流时;亦可见于红细胞明显增多的患者。正铁血红蛋白症(methemoglobinemia)(第172章)亦可有青紫。末梢性青紫可能是进入四肢的血流量减

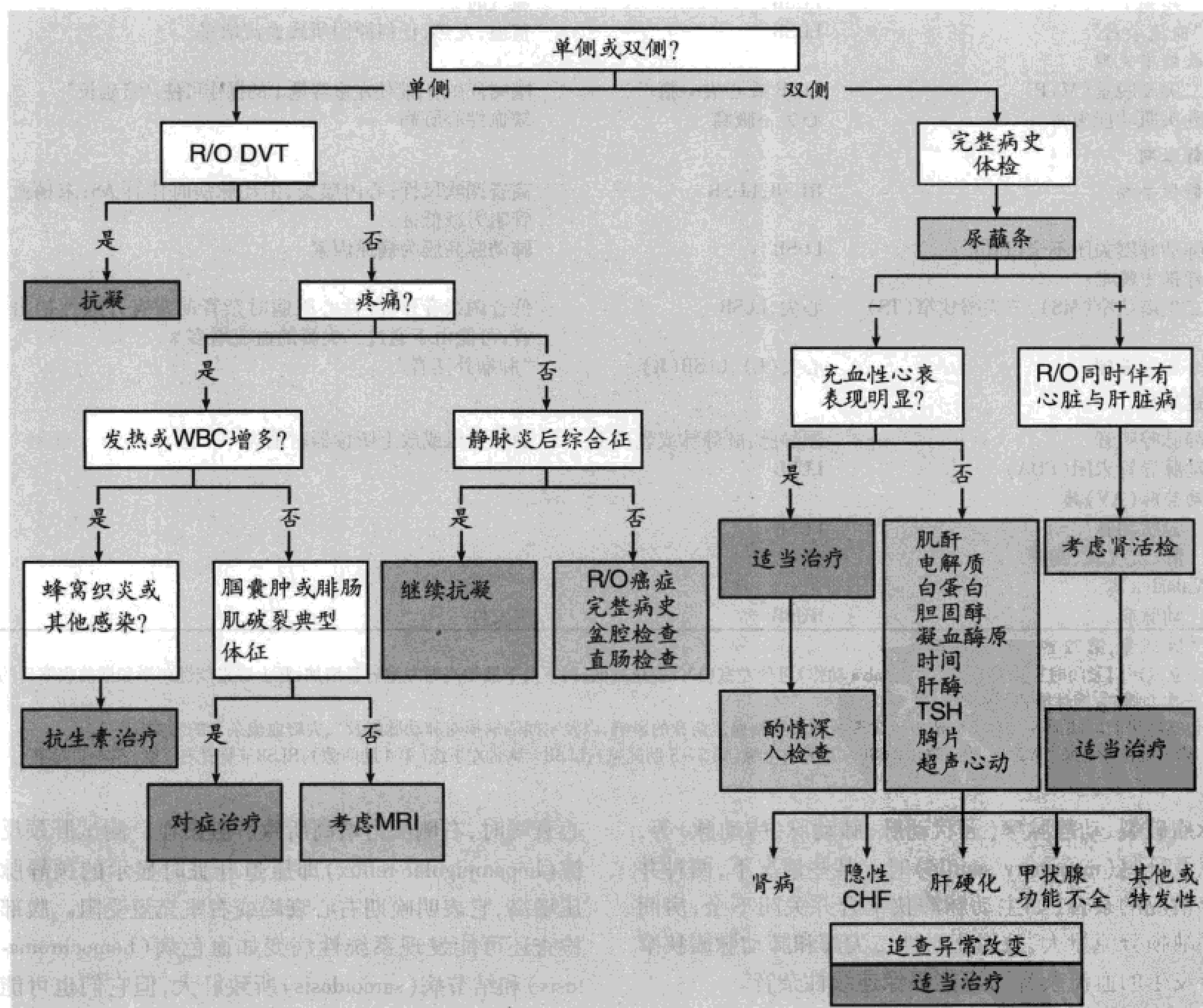


图46-6 水肿病人的诊断途径。CHF = 充血性心力衰竭;DVT = 深静脉血栓形成;MRI = 磁共振成像;R/O = 排除;TSH = 促甲状腺素;WBC = 白细胞。(由 Chertow G. Approach to the patient with edema. In Braunwald E, Goldman L 〈eds〉. Primary Cardiology. 2nd ed. philadelphia: WB Saunders, 2003.)

表 46-7

床边手法鉴定收缩期杂音的灵敏度和特异度

杂音	反应	杂音	灵敏度(%)	特异度(%)
吸气	↑	RS	100	88
呼气	↓	RS	100	88
Valsalva 动作	↑	HC	65	96
蹲下起立	↑	HC	95	84
起立蹲下	↓	HC	95	85
左腿抬高	↓	HC	85	91
握拳	↓	HC	85	75
握拳	↑	MR 及 VSD	68	92
动脉短暂闭塞	↑	MR 及 VSD	78	100

RS＝右侧;HC＝肥厚性心脏病;MR＝二尖瓣关闭不全;VSD＝室间隔缺损。

仿 Lembo NJ, Dell'Italia IJ, Crawford MH, et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs. N Engl J Med, 318:1572－1578, 1988. 获准引用。

低所致,如由于血管收缩、心衰、休克等原因。**杵状指(趾)**(彩页1图46-8)是指(趾)甲从指端出现时失去正常凹陷形态,见于肺内病变如肺癌(第198章)和发绀型先天性心脏病(第65章)时。

皮肤检查

皮肤检查可能发现血色病的典型改变,皮肤青铜色色素沉着,严重右心衰竭和血色病时的黄疸,以及Osler-Weber-Rendu病的典型症候毛细血管瘤(后者尚可伴有动静脉瘘和发绀等)。感染性心内膜炎可有Osler结、Janeway损害和裂片状出血(splinter hemorrhage)(第310章)。黄瘤(xanthomata)是在肢体伸面及掌、指皱褶出现的胆固醇皮下沉积,见于严重高胆固醇血症时。

实验室检查

已知或疑有心脏病的人,都应作心电图和胸部放射线检查。心电图(第50章)有助于鉴定心律、传导异常和可能存在的心肌缺血。胸片(第49章)则能在心腔增大、肺血管床和大血管方面提供重要信息。

已知或疑有心脏病的人,应针对具体情况检查血液。一般应作血细胞全面计数、甲状腺指数和血脂水平等项。

超声心动图(第51章)是分析瓣膜与心室功能的最实用检查。应用多普勒测流法(Doppler flow methods),能对狭窄和关闭不全程度作出定量测定。检查是否发生主动脉夹层形成和鉴定心腔内血凝块,以经食管超声心动图为佳。放射性核素检查(第52章)则可用于检测左室功能,评估心肌缺血,确定缺血心肌是否仍有存活。

利用运动或药物的应激测试,可由心电图改变、灌注异常(放射性核素检查)和心壁运动的暂时改变(超声心动)等,发现试验诱导的心肌缺血。这些试验对可疑心肌缺血(第77章)的诊断和已知缺血性心脏病者的预后判定,往往是至关重要的。

心导管检查(第54章)能精密测定通过狭窄心瓣膜的压力阶差,评估心内分流轻重,确定心内压力。冠状血管造影能确诊冠心病,还是经皮穿刺冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty)达成冠脉再血管化(第70章)以及冠状动脉搭桥移植术(第71章)的术前必检项目。

持续动态心电图监测,有助于心律失常的诊断。现在已有各种更新技术,可对重要而发生不多的症状进行较长时间的监测(第58章)。规范的介入性电生理试验可用于心室或室上性宽复杂波心动过速的诊断,在引导各种介入性电生理治疗上也有重要(第61章)

小结

病史、体检和实验室检查,应能帮助医生确定任何心血管问题的病因,对解剖改变作出定性和定量评估,确定瓣膜、心肌和传导系统的生理状态,明确功能状况,评估预后,以及提供一级或二级预防对策。关键性预防措施,包括膳食调整、发现和治疗高血脂、戒烟和适当体育运动等,是接待任何病人(无论有无心脏病)都应给予的内容。

补充阅读

Braunwald E. The clinical examination. In Braunwald E, Goldman L 〈eds〉: Primary Cardiology. 2nd ed. philadelphia: WB Saunders, 2003, pp 26 – 46.

本文是《初级心脏病学》中讨论心脏临床检查的专章。

Braunwald E. The history and physical examination of the heart and circulation. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): Heart Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, pp27 – 81.

《心脏病》专著中有关心脏病史和体检的讨论。

Cho S, Atwood EJ. Peripheral edema. Am J Med, 2002, 113: 580 – 586.

有关末梢浮肿病理生理、诊断和治疗的综述。

（王贤才，郭聚甫，任雨笙 译；曾汉英，游亚东 校）

第47章

心血管病的流行病学

Michael H. Criqui

心血管病类型

动脉粥样硬化性心血管病(CVD)的3大主要临床症候是冠心病(CHD)(第67章~第71章)、卒中(第439章~第441章)和末梢动脉血管病(PAD)(第76章)。动脉粥样硬化还可出现在其他动脉床,特别是肾动脉,约2/3肾动脉狭窄即缘于此(第63章,第124章)。

心血管病的重要性

疾病影响

估计6000万以上美国人有某种形式的粥样硬化性心血管病(CVD):5000万人患有高血压,1240万人患有冠心病,450万人发生过卒中。每5个美国人中,现有1个以上患有某种形式的CVD。

美国每年约有95万人死于心血管病,约占所有死亡人数的40%。约35%心血管病死亡发生在75岁以下的不幸者。美国每年约110万人新发或复发心肌梗死(MI),其中40%以上死于MI。每年发生卒中的约60万人,每年死于卒中的美国人约18万人。

长期趋势

1968年以来,冠心病死亡率已下降40%以上(图47-1)。卒中死亡率在整个20世纪中估计都在降低。以上情况给人提出这样的问题,即这种死亡率的下降,是由于群体水平的发生率已降低,因而理所当然地应归功于预防工作的改善,还是纯属病人死亡率的下降,因而主要可能是受惠于治疗的改进。对此已有几项研究进行分析,得出的一致结论是预防和治疗都有建树,功不可没。也就是说,群体发病率和病例死亡率都在降低。

尽管心血管病发生已在减少,但在发达国家,仍不失为主要致死原因,甚为触目。不仅如此,到1990年,即使在发展中国家,冠心病和卒中亦已成为第二位和第三位死亡原因。

经济影响

虽然在美国和很多西方国家,经年龄调整的心血管病死亡率已在下降,但由CVD造成的经济负担则反在上升,这主要是由于以下两种因素:(1)人口老化,使得心血管病的实际例数保持相对稳定;(2)技术科学的发展,可以从事更为积极和广泛的治疗。举例来说,过去10年来,心血管病手术和检查操作数量大量增长的同时,由充血性心力衰竭(慢性冠心病的常见结果)而出院和死亡的人数,也在大幅度增长。

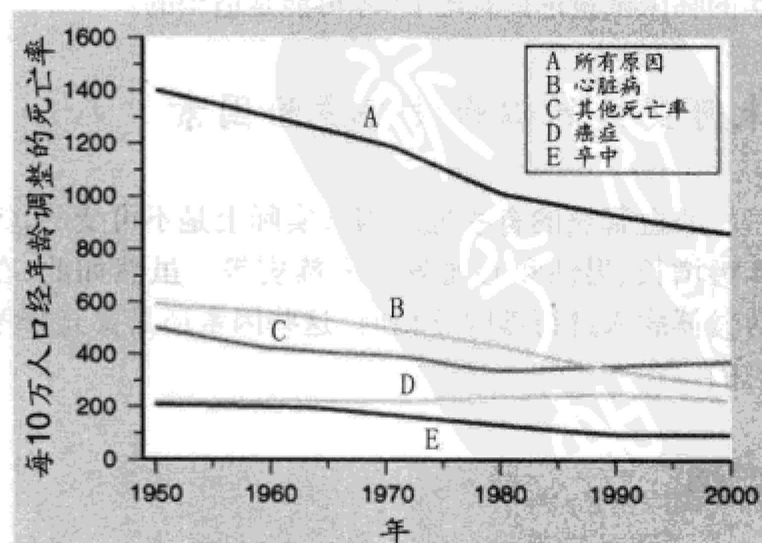


图47-1 每10万人口中经年龄调整的5种死亡率演变情况。

心血管病的自然历程

动脉损害是从脂肪条纹(fatty streaks)开始的,常在早年出现(第 66 章)。对死于事故和其他非心血管病的青少年所作研究证明:脂肪条纹可在早年出现,而且这些改变与传统的心血管病危险因素是相关的。脂肪条纹可以发展为隆起的损害,而使动脉管腔的闭塞不断加重。

早在损害使管腔完全封闭前很久,就有主要发生在血管床的症状,包括由冠状动脉损害引起的心绞痛(angina pectoris)(第 67 章,第 68 章),脑动脉损害所致短暂缺血性发作(第 440 章)以及下肢动脉损害所致间歇性跛行(intermittent claudication)(第 76 章)。虽然以上这些疼痛症候都各有其经典性原型表现,但病人都可以很不典型的症状出现,尽管内在疾病是很明显的。尤可遗憾者,很多病人并未感受症状,或对警示症状漠然无知,以致初次就诊时可能就已陷于严重甚至致死性心肌梗死或卒中境地。

心血管病的危险因素

类型和研究

心血管病的流行病学,已通过很多研究方案深入进行,包括生态、病例对照、横断面调查、前瞻性队列研究和临床试验等内容(第 6 章,第 8 章)。一般说来,通过某项研究所能作出的因果推导(causal inference)力度,是按此连续系增加的,任何政策改变只有建立在坚实的临床试验论证基础上,才可能是适当的。

未可变更的心血管病危险因素

心血管病的有些危险因素实际上是不可变的,像年龄增长、男性和心血管病家族史等。虽然如此,在对具体病人进行涉险评估时,这些因素还是要充分考虑的。

吸烟

吸烟加上血脂异常和高血压,被认为是冠心病、血栓栓塞性卒中和末梢动脉血管病(PVD)的三大危险因素。经常性吸烟者有关事件的发生率比常人高出 3~4 倍,并有剂量-效应关系显示。与心血管病其他大多数危险因素不同,吸烟是可以完全消除的,但也决非易事(第 14 章)。就冠心病而言,戒烟好处甚为瞩目:戒烟后 2 年,冠心病发生率就可下降到接近不吸烟者的水平。

血脂异常

血脂异常(dyslipidemia)可能比高血脂(hyperlipidemia)的术语要好,因为它能涵盖所有脂类和脂蛋白异常,如高密度脂蛋白(HDL)胆固醇减低即低 α 脂蛋白血症(hypoalphalipoproteinemia),可以是一项重要危险因素(第 211 章)。早期流行病学研究已证实:血清胆固醇水平增高,是心血管病的独立危险因素,剂量-效应关系强烈,在胆固醇水平较高时为指数性增长关系。虽然胆固醇的个体差异是遗传的,但膳食中胆固醇、饱和脂肪和反式脂肪酸(*trans*-fatty acids)(主要是不饱和植物脂类部分氢化而来)是可使血清胆固醇增加的。

血液中的总胆固醇是由 3 种脂蛋白运载的,从而形成 3 种预后意义不同的胆固醇成分,它们是:极低密度脂蛋白(VLDL)胆固醇,低密度脂蛋白(LDL)胆固醇,高密度脂蛋白(HDL)胆固醇。LDL 胆固醇与

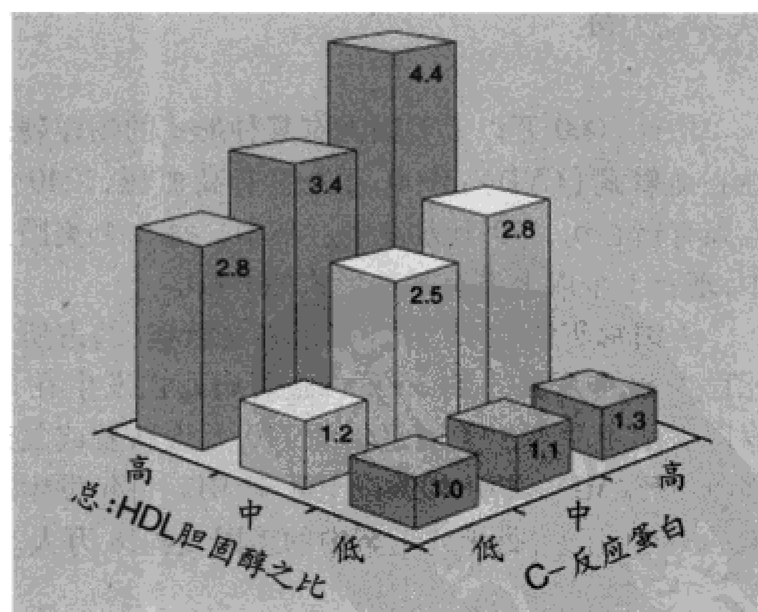


图 47-2 总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇之比分别为高(>5.01)、中(3.78~5.01)、低(<3.78)档和 C 反应蛋白分别为高(>1.69 mg/L)、中(0.72~1.69 mg/L)、低(<0.72 mg/L)档的外观健康男子发生第一次心肌梗死的相对风险。(由 Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the determining risk of first myocardial infarction. Circulation, 1998,97:2007-2011.)

心血管病发生率为正相关性,而HDL胆固醇则为反相关性,当甘油三酯水平<400 mg/dL时VLDL胆固醇是血清甘油三酯的密切替代物。在某些群体中,如糖尿病及HDL胆固醇低的人,甘油三酯可能与心血管病有独立相关性。

Lp(a)与LDL是同一脂蛋白,只是添加了高糖基化蛋白:载脂蛋白(a)(apolipoprotein)。Lp(a)的氨基酸顺序与纤溶酶原(plasminogin)相似,提示粥样硬化的发生与血栓形成存在某种联系。有几项(不是所有)流行病学研究指出Lp(a)与冠心病风险增高有关。但在干预对策上则还有些问题,只有烟酸(niacin)和雌激素(estrogen)显示有些降Lp(a)作用。

最具风险提示作用的单项脂测定,是总胆固醇与HDL胆固醇之比(图47-2)。总胆固醇包括LDL胆固醇、VLDL胆固醇(甘油三酯替代物)和HDL胆固醇。该比值<3最为合理,3~5为一般,>5时风险增加,而且是随着胆固醇与HDL胆固醇之比的增长不断增加。随机试验的证据肯定了治疗血脂异常对CVD病人和发生CVD风险增高者的好处。❶流行病学研究除说明它是预测心血管病结局的最佳指标外,总胆固醇与HDL胆固醇之比减低对治疗效益的预测性,也比临床试验中任何其他脂类或脂蛋白参数更能说明问题。

高血压

血压升高是各型动脉硬化性心血管病的强烈危险因素,也是卒中的突出危险因素(第439章~第441章)。流行病学研究证明:血压水平与心血管病结局是分级呼应的,即使在最低水平,相关性仍然是存在的(第63章)。一般而言,收缩压比舒张压更易诱发CVD,尤其是老年人。对一些较年长成人的研究表明:脉压(收缩压-舒张压)与CVD的关系最大。早年对重度高血压的试验研究即已充分证实降低极高血压的好处,可使心血管病的发病率与死亡率都出现急剧降低。轻度高血压药物治疗的荟萃分析(meta-analysis)证明也是有益的。现在已有很多类别的降压药,对一位具体病人来说,要确定哪种药物治疗是最佳选择,尚需从事大量研究,因为有迹象提示不同药物对心血管病结局的影响是不同的,尽管在降压作用上是相似的。举例来说,短效二氢吡啶钙通道阻滞剂(dihydropyridine calcium channel blockers)可能会使心血管病的风险增加。血管紧张素转化酶抑制剂雷米普利(ramipril)可使CVD病人和糖尿病另加一项CVD危险因素的人发生致死和非致死性CVD及糖尿病并发症减少。❷大多数人通过改变生活方式,包括减肥、运动和多吃水果、蔬菜而防止钠与酒精过多的食谱,就能使血压得到不同程度的改善,其他心血管病危险因素也是这样(第12章,第13章)。

在西方社会中,收缩期血压终生都在随着年龄的增长而增加,舒张期血压在中年后期到达高峰,此后会稍有下降。但是近来对老人孤立性收缩期高血压的降压试验证明此举对卒中和冠心病都有莫大好处,保持稳定甚至随着年龄增长尚有增加的治疗,收益都是绝对的。

缺乏体力活动

运动较多或锻炼较好的人,心血管风险较低(第13章)。近来有资料证明:多种危险因素随运动而发生明显改变,包括对胰岛素抵抗、血压、HDL胆固醇、纤溶作用和甘油三酯的改善。为二级预防服务的心脏康复随机试验也提示有益。现在一般认为:缺乏体力活动是心血管病4大危险因素之一。原来顾虑运动对易感者可能诱发心肌缺血的急性风险,现知实属过虑,运动对多数人都是有益的。虽然如此,高危人群开始投入运动项目前,仍以先事评估为是。

糖尿病

无论1型还是2型糖尿病(即胰岛素依赖性和非胰岛素依赖性糖尿病),都会使心血管病的风险增加(第242章)。2型糖尿病可使男子风险增加1倍,女子增加4倍,女性原有的相对保护作用亦急剧减低。1型糖尿病时风险尤高,特别是有蛋白尿的病人。

2型糖尿病人往往在化学糖尿病出现前很久,就已显示出胰岛素抵抗。胰岛素抵抗与2型糖尿病者往往伴有一种以上代谢异常,如胰岛素、葡萄糖、血压和甘油三酯增高,而HDL胆固醇则较低。LDL胆固醇水平虽仍正常,但LDL颗粒常较小而更密集,因而致粥样硬化作用可能也更强,但是这种作用是否独立于伴随的高甘油三酯血症之外,则尚待澄清。有迹象提示:2型糖尿病者纠正脂类异常,可使其心血管病

风险大为降低。至于降低葡萄糖水平是否能使大血管风险改善,各家意见仍未一致。能使葡萄糖和胰岛素减低的新型口服药,可能有助于这个问题的解决。减肥和运动,可使胰岛素抵抗改善,甘油三酯水平下降,LDL颗粒变大,密度减低,HDL胆固醇增加,高血压亦趋改善。膳食和运动可使高危病人新发糖尿病的概率大为减低。血管紧张素转化酶抑制剂可使已有糖尿病者发生进行性肾病和CHD的风险减低。

肥胖

肥胖(第233章)可使心血管病风险增加,是由于它能使已知危险因素作用加剧,包括高血压、胰岛素抵抗、HDL胆固醇减低和高甘油三酯血症等。但是即使对这些危险因素作过校正,肥胖对心血管病风险仍有单独作用。虽然体重指数(即体重/身高^2)在流行病学研究中是肥胖的传统指标,但测定中心肥胖度即腹部脂肪(如腰围),对心血管病风险可能更有预测作用。

性腺激素

有关内源性和外源性应用雌激素与雄激素对男女两性CVD危险因素和CVD事件影响的报道已有很多。雌激素可使HDL胆固醇增高,LDL胆固醇减低,对动脉血管张力和血流似有直接和立即的良好效应。观察资料提示绝经妇女无论以无拮抗性雌激素还是雌和孕激素合用进行激素补偿疗法,对CVD都有好处。但是这些结果并未为随机试验所证实,提示服用激素的妇女是有选择的。在两项以雌激素对已有CVD妇女进行二级预防的研究中,一项是用于CHD妇女,另一项为脑血管病,结果未发现有何好处;另一项以雌和孕激素进行的大规模一级预防试验(WHI项目)则由于发现CVD和乳腺癌风险增高而提早中止。●新的"设计者雌激素"如雷洛昔芬(raloxifene)现已推出,并在长期临床试验中。

抗氧化剂

在一些观察研究中,补充抗氧化剂(antioxidants)如维生素C或维生素E,对CVD风险有明显减低作用,但几项临床试验则未发现抗氧化剂在减低CVD上有何好处。●因此现在还无需为减少或预防CVD而为病人开出抗氧化剂处方。

酒精

流行病学研究提示:每日饮酒1量杯①以下,最多3量杯,对冠心病有防护作用。对血栓形成性卒中和末梢动脉血管病(PAD)也有类似作用。这种保护作用似由HDL胆固醇增高而来,对血凝和纤溶因素可能也有作用。中量饮酒表现出的一些好处,可能有选择偏误。但是以CVD为终点的临床酒精试验,由于研究设计上存在的伦理困难而未能和可能不会进行。对非动脉硬化性CVD如出血性卒中(第44章)和心肌病(第73章)来说,饮酒会使其风险增加。饮酒量更高(日饮酒量>3量杯)时,由于血压增加,诱导心律失常,出现反弹性超凝状态,还能直接造成心肌损害,而使CVD总风险增高。每日饮酒1量杯,收益最大;每日饮酒2量杯以上,与心血管病、肝硬化、外伤和暴力以及某些癌症有关的总发病率和死亡率即见增加。尤其值得关注的是,流行病学研究证明:妇女即使只是轻度饮酒,也会使乳腺癌发生增多。再者,饮酒对冠心病的好处,实际上只限于冠心病风险相对为高的老年人,青年人和冠心病风险较低的人,即无何好处,而且很易蒙受酒精相关性伤害。基于以上原因,加之饮酒又甚易放任失控,似不宜把饮酒作为心脏保护措施来推荐。

凝血和纤溶因素

近来对影响血栓形成和纤维蛋白溶解的因素,关注日甚,它们与动脉粥样硬化的发生是相反的。此组危险因素中,最符合和最有再现性的是纤维蛋白原(fibrinogen),流行病学研究证明它与冠心病、卒中和PAD有肯定和独立的联系。还有几项研究证明另几种凝血因子也有相关性,包括Ⅶ因子、Ⅷ因子和测定结果不一的血小板聚集性。小剂量阿司匹林疗法抑制血小板聚集,减低心血管病风险,但出血风险则可增加。

纤溶酶原活化抑制剂Ⅰ(PAI-Ⅰ)也与心肌梗死

---

①1 drink,此处drink含意甚模糊。以drink计量也不常见。通常认为每日饮葡萄酒不宜超过150~180 mL;美国认为啤酒亦有同样功效,每日可饮2罐。

——译者

及颈动脉病有关。组织型纤溶酶原活化剂(t-PA)对心血管病既有正面也有负面影响,反直观的正面联系,也许可以推进纤溶来解释,冠心病者 D－二聚体水平增高,殆亦以此。

高半胱氨酸

大量研究证明:高半胱氨酸(homocysteine)是心血管病的强烈和独立的危险因素,包括冠心病、卒中和 PAD 等。从理论上说,干预前景殊佳,因为单是补充叶酸或再佐以其他 B 族维生素,已能使血浆高半胱氨酸总水平下降。很多高半胱氨酸水平正常的人,给予甲硫氨酸负荷后,血中高半胱氨酸即趋增高。以叶酸降低高半胱氨酸,是否能使其伴随的心血管病风险减低,现正研究中。如果试验结果是肯定的,则对已有或涉险心血管病者,将有一种价廉而又相对安全的干预对策。

感染

近期研究支持一种理论,即认为动脉粥样硬化的发生,可能涉及感染性因素(第 66 章)。这方面的证据,也许以肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)最为有力,已从粥样硬化斑中分离到此物,心血管病者也已发现对此物的效价增高。而且心肌梗死后,肺炎衣原体效价水平能预测心血管病事件,而以大环内酯抗生素治疗,可使心血管病复发事件减少。在动物中,疱疹病毒能刺激粥样硬化,有几项研究还指出心血管病者巨细胞病毒效价增高。其他感染性因素的证据还有幽门螺杆菌,但其证据力度不如巨细胞病毒及肺炎衣原体。有资料提示:有几种感染的总负荷可能比任何单项感染物更有预测意义。

炎症

炎症标志物如 C 反应蛋白(C-reactive protein)可能在血管水平反映动脉硬化性炎症。从这个意义上,测定这些炎症标志物就可以看作是对亚临床性心血管病的测定。C 反应蛋白是今后发生致死和非致死性冠心病事件的强烈和独立的预测因素(图 47-2)。有资料提示阿司匹林和他汀类(statin)治疗可使与 C 反应蛋白水平增高有关的心血管病风险减小。

社会心理因素

社会心理因素如生气、焦虑、抑郁、憎恨、A 型行为和各种社会支持措施,也与心血管病的发生与复发有关。此外,心血管生理反应性亦与心血管病的结局有关。但社会心理干预是否能使心血管病风险减低,尚无足够资料可资证明。

危险因素的协同性

心血管危险因素在构成风险上,似有协同作用,因为临床观察发现:兼有吸烟、血清胆固醇水平≥250 mg/dL、舒张期血压≥90 mmHg 3 项危险因素的男子,冠心病死亡率几乎比以上 3 项因素各自所涉风险累加的预测死亡率高出 1 倍。多元统计模型(multivariate statistical models)证明心血管病危险因素是协同作用而取得倍增效应(multiplicative effect)的。这些资料还说明:控制 1 种危险因素,能使已有多种危险因素的人受惠良深。

一级和二级预防中的危险因素

一级预防是指为健康人预防心血管病。二级预

表 47-1

心血管病已知和新的危险因素对冠心病、卒中和末梢动脉病影响力比较

	CHD	卒中	PAD
已知危险因素			
高龄	+++	++++	++++
男性	++	+	+
抽烟	+++	+	++++
高血压	++	++++	++
LDL 胆固醇	++	+	+
HDL 胆固醇低	+++	+	+++
甘油三酯	++	+	+++
糖尿病	+++	+	++++
其他			
同型半胱氨酸	++	++	+++
纤维蛋白原	++++	++	+++
C 反应蛋白	++++	++	+++
Lp(a)	++	++	++
肺炎衣原体	++	+?	?

CHD = 冠心病;PAD = 末梢动脉病;LDL = 低密度脂蛋白;HDL = 高密度脂蛋白。

防则是为已有心血管病者预防心血管病的复发和死亡。一、二级预防的主要差别是二级预防的事件发生率高得多(几乎高出10倍),由心血管病所致发病率和死亡率比例也高出很多。这些简单的事实,临床意义则极重大。首先,对特定病人来说,短期干预效益以绝对受益而言,用于二级预防时要大得多。第二,如果某一干预是有危险的,如抗血小板治疗的出血问题,妇女因激素补偿疗法而带来的癌症问题,这样的危险对一级预防可能就嫌大了,因为近期发生心血管病事件的概率是较低的。

一般来说,心血管危险因素和预防性干预,对一期和二级预防结局的作用是相似的。如心肌梗死后戒烟,可使冠心病复发风险减少一半,心肌梗死后降低胆固醇,可使新的冠心病事件减少约35%(第69章)。

性别问题

男女心血管病的流行病学情况是极为相似的。除了性激素外,危险因素对男子和妇女构成的相对风险也是极为相似的。主要的性别差异是男子年龄特异性心血管风险较大,特别是在青年时期。因为总体说来,女性心血管病绝对风险都较低,由特定危险因素构成的风险增加度也较小。但糖尿病例外,此时女性无论是心脏病相对还是增长的风险都更大。

种族问题

少数民族在美国总人口中所占比例正在增加,西班牙裔人士增加尤快。大量证据表明心血管病流行病学情况,白人无论与非裔美国人还是土著美国人都不相同。如非裔美国人血压比白人高,高血压结局比白人差;有些土著美国人糖尿病明显为多。还有资料提示:西班牙人肥胖和糖尿病较多,从印度次大陆到西欧国家的移民中,发生胰岛素抵抗和冠心病的风险增高。

冠心病、卒中和末梢动脉病危险因素的差异

冠心病、卒中和末梢动脉病已确定和新危险因素相关性的比较见表47-1。重要差异包括炎症因素在冠心病中的影响力度,高血压对卒中的突出影响,抽烟和糖尿病对末梢动脉病的重要性等。

亚临床性心血管病

检查亚临床性心血管病的项目有脑的磁共振成像、视网膜照相和颈动脉双重显像(用于脑循环)(第424章,第439章);心脏磁共振成像,超声心动图,动态心电图以及冠状循环中钙的计算机体层摄影(第51章~第53章);主动脉中钙的计算机体层摄影(第75章);反应性充血,双重显像以及踝、趾收缩压与臂收缩压的相对关系(踝臂指数〈ABI〉与趾臂指数〈TBI〉)(第76第,章77章)。现有资料证明颈动脉双重显影和ABI预后意义最大,如发现颈动脉明显狭窄或ABI≤0.9,即可独立提示今后发生血管性事件的概率增长4倍。CT上冠状动脉钙化,与冠状动脉狭窄高度平行,提示不久将有心血管事件发生。但有关这方面的长期研究资料尚未见到(第52章)。

今后展望

现在还不清楚为什么有些人能耐受较高的心血管病危险因素,相安无事,而有些人虽处在"正常"危险因素水平,却发生了临床心血管病。现已确定很多传统和新的心血管病危险因素,今后研究将集中在危险因素向亚临床和临床病变的转化,以及在这样的转化中哪些因素是起关键作用的。

A级论证文献

❶Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2002,360:7-22.

辛伐他汀降低胆固醇对20 536例高危者心脏保护作用的随机安慰剂对照试验(心脏保护协作研究组)。

❷Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med, 2000, 342:145 - 153.
血管紧张素转化酶抑制剂雷米普利对高危人员心血管事件的影响。

❸Writting Group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healty postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiatice randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288:321 - 333.
雌激素加孕激素对绝经后健康妇女的利弊研究,本文是促进妇女保健工作课题组所作随机对照试验的主要结果。

❹Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360: 23 - 33.
抗氧化维生素对20 536例高危者心脏保护作用的随机安慰剂对照试验(心脏保护协作研究组)。

推荐阅读

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA, 2003, 289: 2560 - 2572.
高血压预防、发现、评估和治疗全国联合委员会的第7份专题报告,是已达成共识的最新指导性意见。

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 〈Ⅲ〉) final report. Circulation, 2002, 106:3143 - 3421.
全国胆固醇教育课题组就成人高胆固醇血症的检出、评估和治疗提出的权威建议。

Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: Noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writting Group Ⅲ. Circulation, 2000, 101:e16 - e22.
本文报道以非介入性动脉硬化负荷检查,确定高危病人进行一级预防的方法(第5次预防会议写作组报道)。

Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke event with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Lancet, 2003, 361:1149 - 1158.
本文证明以阿托伐他汀降低胆固醇,可使胆固醇水平正常的高血压病人事件发生明显减少,从而有力地说明了应对作为治疗依据的总体风险再作评估。

Strauss RS, Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986 - 1998. JAMA, 2001, 286:2845 - 2848.
儿童超重日益增多,是一个值得重视的公卫问题。

(王贤才,郭聚甫,任雨笙 译;曾汉英,游亚东 校)



第 48 章

心功能和循环调控

Daniel Burkhoff
Myron L. Weisfeldt

心脏是与体、肺血管系统相连的肌性泵。心脏和血管系统协同合作，为休息和运动期间脏器提供充分血液循环。要了解造成症状和疾病的紊乱，首先必须了解心脏的正常解剖和生理，与血管系统的相互作用，以及自主神经系统对心脏的调节作用。

心脏解剖

左心室为一轴对称性截状椭圆形结构，室壁厚约 1 cm，由数十亿心肌细胞构建而成，这些细胞以其**缝隙连接**(gap junction)对端相连，形成分支肌纤维网，以高度机化方式包围在心腔周围。右室大致为一半月形结构，由 3 ~5 mm 厚的肌纤维片构成(**右室游离壁**)，前后附着点与左室外层肌纤维犬牙交错。左右心室腔共有一壁，即**室间隔**，分隔两腔。左右心房都是薄壁肌组织，接受来自低压静脉系统的血流。右心**三尖瓣**(tricuspid valve)和左心**二尖瓣**(mitral valve)分别把左右心房与左右心室分隔开，防止心室强烈收缩时血流反流，它们都附着在环绕各瓣环的纤维环上。瓣膜中心区经**腱索**(chordae tendineae)附着于来自心室壁的**乳头肌**。决定瓣膜开放和关闭的主要因素是房室之间存在的压力差。但是乳头肌与其他心肌同步收缩，有助于保持瓣叶的正常位置，从而亦有助于防止收缩时的反流。另一套组织瓣是**主动脉瓣**(aortic valve)和**肺动脉瓣**(pulmonary valve)，把左右心室与其伴随的动脉连接分隔开，确保血流的单向性，防止血流倒回心室。瓣膜开放还是关闭，主要也是由跨越瓣膜的压力差决定的。

心肌生理学

心室能产生血流和压力，是由于各心肌细胞能缩短而产生肌力。心肌细胞都是管状结构。收缩时，肌肉缩短，即沿其长轴产生力。心肌产力和缩短，则是收缩蛋白相互协调作用的结果，由此组成的有序、重复的结构，称为**肌小节或肌节**(肌原纤维节)(sarcomere)(图 48-1)。肌节的外界两边都是结构蛋白束，所谓**细肌丝**(thin filaments)即附着于此。**粗肌丝**集中在 Z 线间，由中心 M 线的蛋白使之对准无失。光学显微镜下所见交替出现的亮带和暗带，就是粗、细肌丝组成的，形成典型的心肌条纹。

细肌丝是由线样排列的小球状肌动蛋白(actin)分子构成的。粗肌丝则为肌球蛋白丝(myosin strands)组成小束，各有尾、铰链和头区。尾区在肌丝的中心部分互连，细丝则沿着单一的轴排列。头区从粗肌丝中心向两面伸出，而在粗肌丝两端形成中心裸区(bare zone)和丰头区(head-rich zones)。各个肌动蛋白小球都有一个肌球蛋白头的结合点，铰链区使肌球蛋白头能由粗肌丝伸出，与肌动蛋白丝接触。除了肌动蛋白结合点外，肌球蛋白头还有一酶结合部位，分解三磷酸腺苷(ATP)末端磷酸分子(肌球蛋白 ATP 酶)，为反复产力提供能量。当肌球蛋白与肌动蛋白结合时就产生力，随着 ATP 的水解，丝头才使铰链区转动、伸展。一个肌节产生的力与肌动 - 肌球蛋白链的数量成正比。ATP 水解后肌动 - 肌球蛋白结合状态是为**强直状态**(rigor state)，因为在再无 ATP 的情况下，肌动 - 肌球蛋白链将一直保持高肌张力状态。只有肌动 - 肌球蛋白链解开，才能松弛，这是在又有

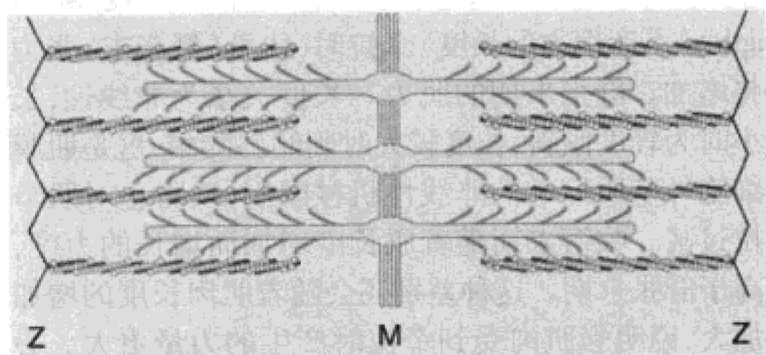


图48-1 肌节的基本结构。细肌丝由肌动蛋白组成,伴随的调节蛋白原肌球蛋白和肌钙蛋白在Z线处插入结构蛋白,肌节界限即由此分出。粗肌丝是位居细肌丝间的肌球蛋白构成的,头部伸出,而与肌动蛋白分子靠近。舒张期(细胞内为低钙状态)原肌球蛋白丝阻断肌动蛋白与肌球蛋白相互作用。粗肌丝中心由结构蛋白在M线处保持对准,收缩期(高钙状态)钙与肌钙蛋白结合,促使原肌球蛋白由肌动蛋白上肌球蛋白结合点移开,肌动蛋白与肌球蛋白相互作用而产生肌力。

新的ATP分子与肌球蛋白头上的酶点结合时发生的。

肌动-肌球蛋白相互作用,是由原肌球蛋白(tropomyosin)和肌钙蛋白(troponin)调节的。原肌球蛋白为一细蛋白丝,位于肌动蛋白丝上,正常静息状态下,覆盖肌动-肌球蛋白结合部位,抑制肌动蛋白和肌球蛋白相互作用,阻止力的产生。与原肌球蛋白相关的肌钙蛋白,有钙结合部位。当钙与肌钙蛋白结合时,引起的构象改变(conformational change)促使原肌球蛋白分子从肌动-肌球蛋白结合处脱开,这样对肌动-肌球蛋白相互作用的抑制即被解除,从而有力产生。这样的蛋白配置,使得细胞内钙的改变能立即调整瞬刻的力产生。每次心搏时钙水平的起伏,正是肌力周期性消长的基础。钙的峰值愈高,潜在的肌动-肌球蛋白链数量愈多,产生的力度也愈大。

除了上述结构和调节蛋白外,还有形形色色的其他蛋白,它们在正常肌小节结构、肌节对肌膜(肌纤维膜,sarcolemma)的附着以及肌节与细胞间力的正常传递等方面的重要作用,也已越来越为人认识。这些蛋白主要如肌联蛋白(粗丝连接蛋白,titin)、黏着斑蛋白(vinculin)、肌LIM蛋白(MLP)等。肌联蛋白行经粗肌丝,与邻近Z线相连,协助保持粗肌丝在肌节中的正确排列。肌强蛋白(dystrophin)则是通过肌节与细胞骨架肌动蛋白对肌膜上糖蛋白复合物的结合,使肌节与肌膜相连。结蛋白(desmin)是见于细胞各处和Z线的纤丝性细胞骨架蛋白,似通过α-辅肌动蛋白(α-actinin)稳定肌节肌动蛋白,并通过踝蛋白(talin)、黏着斑蛋白和MLP与肌动蛋白丝相连。这些结构蛋白在保持肌肉正常收缩功能上的生理作用,认识已趋明朗,主要是由于利用这些基因都表达不足的小鼠模型,以及对人类各种遗传性心肌病的鉴定,这些心肌病就是为各有关蛋白编码的基因发生点突变所致。

兴奋-收缩耦联

促使心肌收缩的事件顺序是由细胞除极化(depolarization)激起的,电除极化使肌纤维膜钙通道开放的概率增加,从而使钙进入细胞(图48-2)。于是在肌浆网侧池附近的肌膜下间隙中,钙浓度增高。这种局部钙浓度的增高,使得肌浆网中更大的钙储备库,通过称为兰罗丹受体[①]的释钙通道释出,兰罗丹受体以侧池中浓度最高。肌膜下钙浓度增高促使肌浆网中钙的释出,即所谓钙诱导性钙释出(**钙导释钙**,calcium induced calcium release),此中机制仍未尽悉;近来发现肌膜钙通道与兰罗丹受体间的紧密解剖耦联关系,提示钙通道蛋白的构象改变能直接影响兰罗丹受体性质。由肌浆网释出的钙经**肌丝网格**(myofilament lattice)弥散,用于肌钙蛋白的结合,以解除对肌动蛋白与肌球蛋白相互作用的抑制,产生肌力。

钙释出迅速,且无需能量,因为舒张期肌浆网和胞液(cytosol)间钙浓度差很大。反之,从胞液和肌钙蛋白清除钙则是逆浓度差而行,因此是需能过程,集钙(calcium sequestration)主要是通过对肌浆网膜的泵作用达成的,要消耗ATP(肌浆网Ca^{2+}-ATP酶泵),这些泵位于肌浆网的中心部位,靠近肌丝处。Ca^{2+}-ATP酶活力由另一肌浆网蛋白即受磷蛋白(phospholamban)的磷酸化状态调节。保持钙稳定,每次心搏时必须有相当于经肌膜钙通道进入的钙量相等的钙。这种平衡主要是由肌膜钠-钙交换器完成的,后者为一跨膜蛋白(transmembrane protein),使钙跨膜转移,循浓度阶差而下,交换反向移动的钠离子。钠平衡主要又受肌膜上需ATP钠-钾泵的调节。

前已提及,钙释出量和钙摄取率受β-肾上腺素能通路调节,它能在应激情况下,及时提高肌收缩力。β-激动剂(如肾上腺素、去甲肾上腺素)与β受体结合,激活膜结合腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase),促使环磷酸腺苷(cAMP)的生成,并使磷酸激酶A(phosphokinase A;PKA)活化。PKA活化促使受磷蛋白、钙通道、兰罗丹受体和肌节调节蛋白磷酸化。磷酸化对

①ryanodine receptors,兰罗丹是南美一种灌木(ryanoa)的生物碱,有杀虫作用。

——译者

蛋白的饰变,促使钙进入、摄取和释出的协调增加,收缩力也随之增强。

肌力－长度关系

除钙外,心肌长度对产生的力有着重大影响(图48-3)。由于每块肌肉都是由肌节束线样排列而成,由肌肉的一端到另端,故肌肉长度与肌节的平均长度成正比。肌节长度改变,影响粗细肌丝间的几何关系。一般说来,肌节长度在 2.2 ~ 2.3 μm 时,肌丝产力最佳,因为这样的长度对粗细肌丝的重合是最佳的。肌节长度减至 2.0 μm 以下时,相对的细丝尖端互相碰撞,粗丝接近 Z 线,粗细丝间的距离拉大。这些因素都会使肌节长度减低,产力亦小。横纹肌的肌节牵拉到 2.3 μm 以上时,由于能到达肌动蛋白并与之结合的肌球蛋白头数量较少,横纹肌能在所谓肌节力－长度关系的降支作用,亦为其一大特点。心肌则非如此,由于肌膜的限制作用,心肌的肌节不能牵伸到 2.3 μm 以上的程度,即使在心脏承受的牵张压极高的严重心衰时。

以肌力－长度关系来表述心肌收缩与舒张期收缩性能是非常适合的。检测这样的关系,可把一条离体肌条末端固定,在防止肌肉缩短(等容收缩)的情况下,测定不同肌长时产生的力。当肌肉由松弛长度(slack length)(不产生力的长度)牵拉时,休息(舒张末)张力都将增加。舒张末期的肌力－长度关系为非线性,长度小时为轻度倾斜,长度较大时则倾斜陡峭,这是肌膜和细胞外基质给予的非线性机械限制,以防止对肌节牵拉过甚。收缩末期随着肌长度增加而增长的力度,远高于舒张末期。这种差别还会随着肌肉长度的增加而加大,说明当肌肉受到牵拉时产生的力量更大。心肌的这种基本特性,就以它的两位发现者命名,即心脏的 Frank-Starling 定律。一种药物如能增加进入肌丝的钙量(如肾上腺素就被认为是一种肌力性药物),则收缩末期肌力－长度关系将向上移动,任何给定长度的肌肉都能产生更大的力。肌力性药物的特点是不影响舒张末期肌力－长度关系。鉴于肌肉长度对产力的突出作用,心肌固有的力度即通常所称肌肉收缩性能,应以收缩末期肌力－长度关系来表述,而不是简单地诉诸峰力生成。

从肌肉到心腔

心室壁肌肉长度与产生的肌力,与心腔容积和压力相关。十分明显:心室腔容积改变时,肌肉和肌节

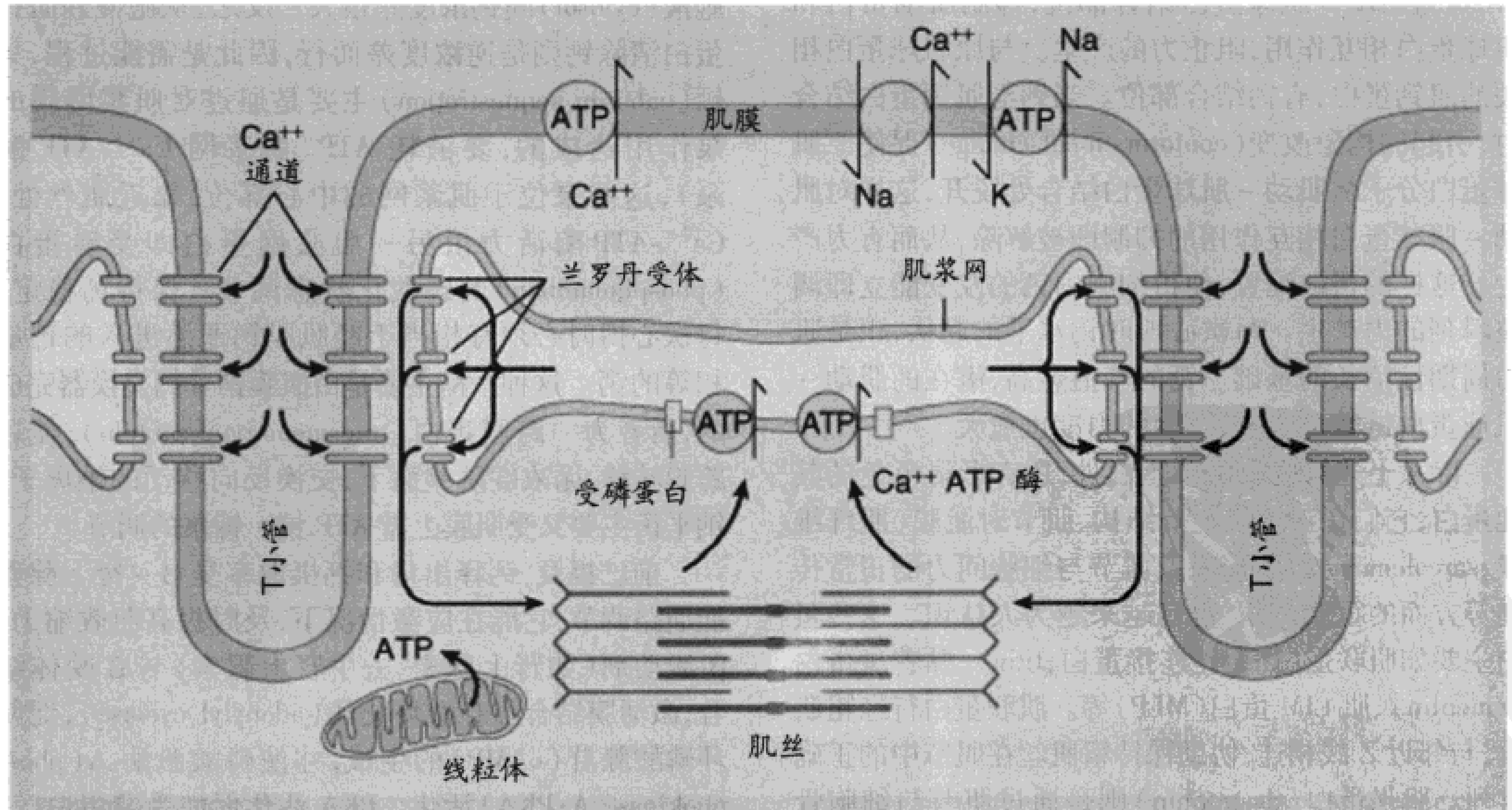


图 48-2 心脏细胞的重要特征,主要突出与钙代谢有关的方面。箭头表示钙流通方向。钙经钙通道进入细胞,诱导肌浆网侧池中钙释出,收缩周期开始。此钙与肌丝结合,促使横桥(cross bridge)相互作用,产生出力。胞液收缩期钙经三磷酸腺苷(ATP)依赖性钙泵作用,大多集合于肌浆网的中部。这些泵则由受磷蛋白的磷酸状态调节。钙交换器在舒张期清理的钙量,与经钙通道进入的钙量是相等的,以保钙环境的稳定。钠钾泵(ATP 依赖性泵)影响细胞内钠浓度,从而影响钠交换器活力,影响细胞内钙和收缩性能。

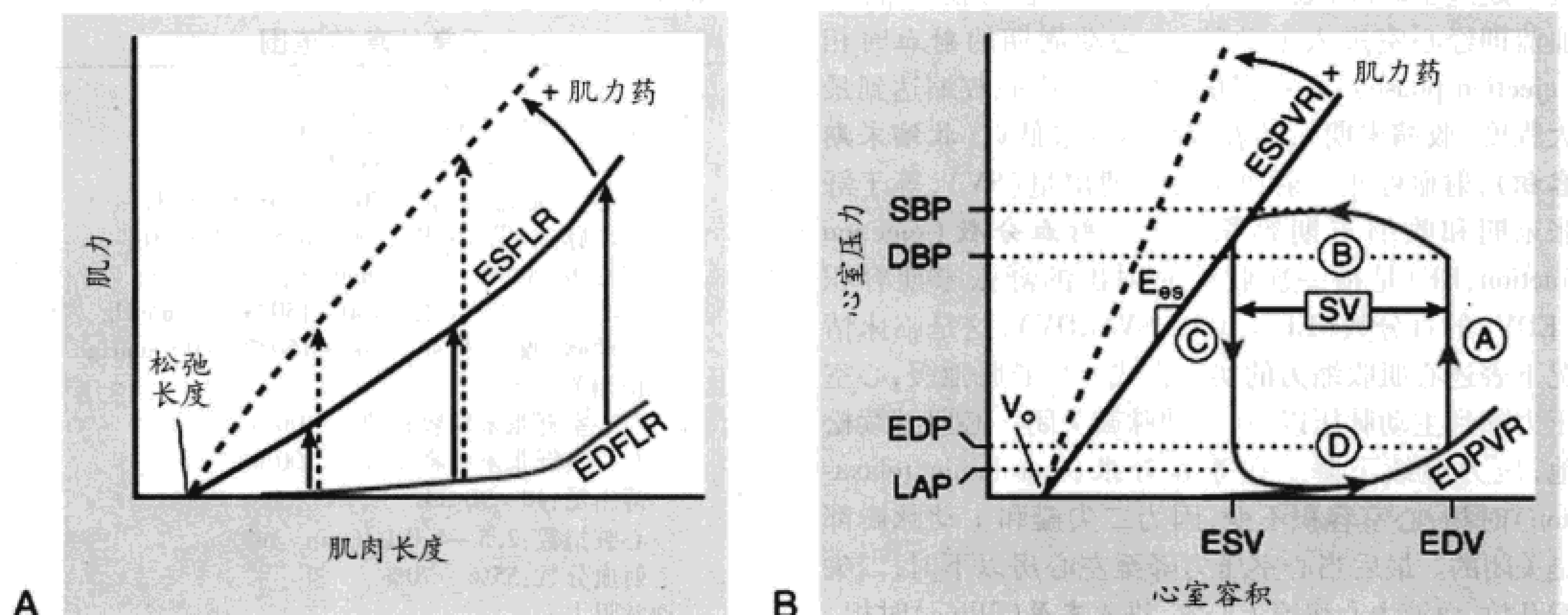


图48-3 A,肌长度与力关系。从松弛长度(不产生力的长度)伸展时,舒张和收缩力都会增加,构成舒张末期肌力-长度关系(EDFLR)和收缩末期肌力-长度关系(ESFLR)。ESFLR增长比EDFLR急剧,因此伸展时产生的力增加(两条曲线的差异以箭头表示)。可使收缩力度(收缩性能)增加的药物,对EDFLR影响甚微,而ESFLR则可增加,故任何给定长度产生的力也会增加。B,完好的心室也存在同样情况:收缩性能分别以舒张和收缩末期压力-容积关系(即EDPVR与ESPVR)表示。肌肉松弛长度相当于V_0,此时容积不产生压力。ESPVR接近线性,表现为斜率E_{es},随收缩性能而改变。压力-容积环(压容环)在EDPVR和ESPVR界定的范围内。心脏周期的4个时期以等容收缩(A)、射血(B)、等容舒张(C)和充盈(D)等表示。EDV=舒张末容积;ESV=收缩末容积;DBP=舒张期主动脉压力;SBP=收缩期血压峰值;EDP=舒张末期压力;LAP=左房压力;SV=搏出量。

长度也会随之不同。心室压与室壁内作用力和心腔几何图形有关。以左心室来说,它的截面大致呈环形,Laplace定律用于厚壁结构时,大致可表达为:

$$P \approx 2 \cdot T \cdot h/R$$

式中P为腔内压,T为肌肉产生的张力(力/单位截面),h是壁厚,R是心腔的内半径。由此可知:心腔压力决定于肌张力和肌长度(因为肌长度与心腔容积相关,而后者又与心腔半径有关)。右心室的复杂结构和几何图形,还无法以简单公式来描述这种关系,但包含的原理则是相同的。

正像收缩末和舒张末期肌力-长度关系可用来描述心肌纤维的收缩和舒张特性一样,收缩末和舒张末期**压力-容积关系**(pressure - volume relationship)也可用来描述心腔收缩峰期和舒张末期的特性。与肌肉的情况一样,舒张末期压力-容积关系也是非线性的,低压时稍见下斜,压力>20 mmHg时则急剧增长。但是收缩末期压力-容积关系却是线性的,就肌肉而言,心室产生压力的能力随着心室容积的增加而增长。收缩末期压力-容积可用于心室腔**收缩性能**的表述,与肌肉情况也是相同的。由于收缩末期压力-容积关系大致为线性关系,故可用斜率和容积轴截距(axis intercept)来表述。此线的斜率(单位为心肌僵硬度或容积的弹性〈mmHg/mL〉)称为E_{es}(收缩末期弹力),容积轴截距(与肌肉的松弛长度相当)则为V_0。肌肉收缩性能增强时(如应用增肌力药物),收缩末期压力-容积关系的斜率E_{es}增加,而V_0则改变甚微(后文另有更详论述)。

心动周期

心脏搏动大致每秒一次,包含一系列血流动力学改变的心动周期,可分为4个时相。这个周期可以归纳为心室压力、容积连同心房与主动脉压力改变的时间过程,与心电图上记录事项的关系(图48-4)。舒张末期心室压处在静息水平(**舒张末期压力**),而心室容积则在最高值(**舒张末期容积**)。在此期间,主动脉压逐渐下降,上次心室收缩时喷射的血液进入主动脉,送达末梢循环。心室即将收缩前,心房收缩,为心室容积添上最后一注血液。约120毫秒后心室开始收缩,心室腔内压力增高,超逾心房内压力,这个压差促使二尖瓣关闭。但心室压力尚低于主动脉,故主动脉瓣仍然关闭。由于两方面瓣膜都被关闭,故在此期间没有血液进出心脏。这是第一时相,称为**等容收缩**(isovolumic contraction)。随着收缩的推进,心室压

终于超过主动脉，故主动脉瓣开放。肌肉收缩继续，血流即经心室进入主动脉，在心动周期的**射血**时相(ejection phase)，心室容积减低。当心肌收缩达到最大程度(收缩末期)，随着容积达到最低点(**收缩末期容积**)，射血停止。射血量称为搏出量(SV)，等于舒张末期和收缩末期容积之差。**射血分数**(ejection fraction,EF)是指一次收缩时射出的舒张末期容积(EDV)的百分数(EF = 100 · SV/EDV)，这是临床情况下表述心肌收缩力的实用方式。待心肌弛缓，心室压力降到主动脉压以下，主动脉瓣关闭。心肌继续松弛，压力继续下降。在**等容舒张**(isorolumic relaxation)时相，心室容积不变，因为二尖瓣和主动脉瓣都是关闭的。最后当心室压力降至左心房以下时，二尖瓣开放，血液由心房流入心室，进入**充盈**(filling)时相。

心动周期的4个时相，还可以压力-容积图解的方式说明(图48-3)。一个周期中瞬间心室压力与容积的对应关系为一环形，称为**容压环**(pressure-volume loop)，位于舒张末和收缩末压容关系界定的范围内。右心室连同右心房和肺动脉的经历过程，与左心室几乎相同，只是峰压幅度仅约左室的1/6(表48-1)。

心脏作功能力的决定因素

心血管总体作功能力有两项基本测定项目，即动脉血压和心排出量(动脉平均血流量)，因为适当的血压和心排出量是维持生命所必需的。一般来说，心脏在这些方面的作功能力(performance)，取决于以下4项基本因素：前负荷，后负荷，心室收缩性能，心率(第55章)。

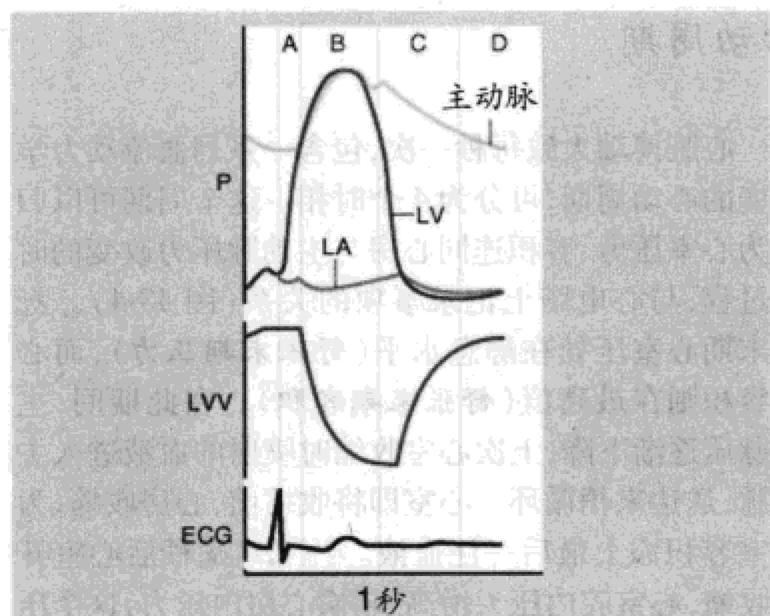


图48-4 一次心动周期中的时间、事件顺序。图示主动脉、左心室(LV)和左心房(LA)的压力(P)。心动周期的4个时相亦已表示，即等容收缩(A)，射血(B)，等容弛缓(C)，充盈(D)。ECG=心电图。

表48-1

正常休息值范围

压力
中心静脉(平均)：0～5 mmHg
右心房(平均)：0～5 mmHg
右心室(收缩/舒张)：20～30/0～5 mmHg
肺动脉(收缩/舒张)：20～30/8～12 mmHg
左心房(平均)：8～12 mmHg
左心室(收缩/舒张)：100～150/8～12 mmHg
主动脉(收缩/舒张)：100～150/70～90 mmHg
容积相关测定
右心室舒张末期容积：70～100 mL
左心室舒张末期容积：70～100 mL
搏出量：40～70 mL
心脏指数：2.5～4.0 L/(min · m^2)
射血分数：55%～70%
动脉阻力
体循环血管阻力：10～20 mmHg/(min · L)
肺循环血管阻力：0.5～1.5 mmHg/(min · L)

前负荷(preload)是指收缩即将开始前肌节被牵拉的程度，对心室来说，通常是以舒张末期压力或舒张末期容积表示，二者以舒张末期非线性压容关系而相互联系。就心肌细胞而言，心室压力和血流生成能力因前负荷而异(心脏Frank-Starling定律)；前负荷减低相当于舒张末期容积和压力的减低，与此伴随的则是峰压和搏出量的减低(图48-5)。前负荷增加，可使心室压力和血流增多，但前负荷能增高多少，是有限度的，左心室舒张末期压力超逾20～25 mmHg时，就会促使液体向肺泡渗出，引起肺水肿，限制徒劳无效的氧合作用。

后负荷(afterload)是指心肌细胞缩短、心室射血必须克服的物理力。从心肌角度来说，动脉峰压可以反映心肌细胞承受的峰值应力(peak stress)，因为按Laplace定律，应力与压力相关。在左室流出道无梗阻的情况下，动脉压就是反映活体心肌细胞后负荷很好的定量指标。另一反映动脉系统的心室后负荷特性的参数是**末梢总阻力**(TPR)，主要与阻力血管运动张力相关，TPR可以血流通过动脉系统时压力平均下降度(平均动脉压〈MAP〉减平均静脉压〈CVP〉)与心排出量(CO)之比计算，即

$$TPR = (MAP - CVP)/CO$$

与基线压容环比较，末梢总压力增加(但前负荷容积仍相似)时所得压容环，峰压更高，搏出量及射血分数则减低(图48-5)。

收缩性能(contractility)指心肌或心室的内在力度(心肌或心室收缩力)，它与以前、后负荷加予的外

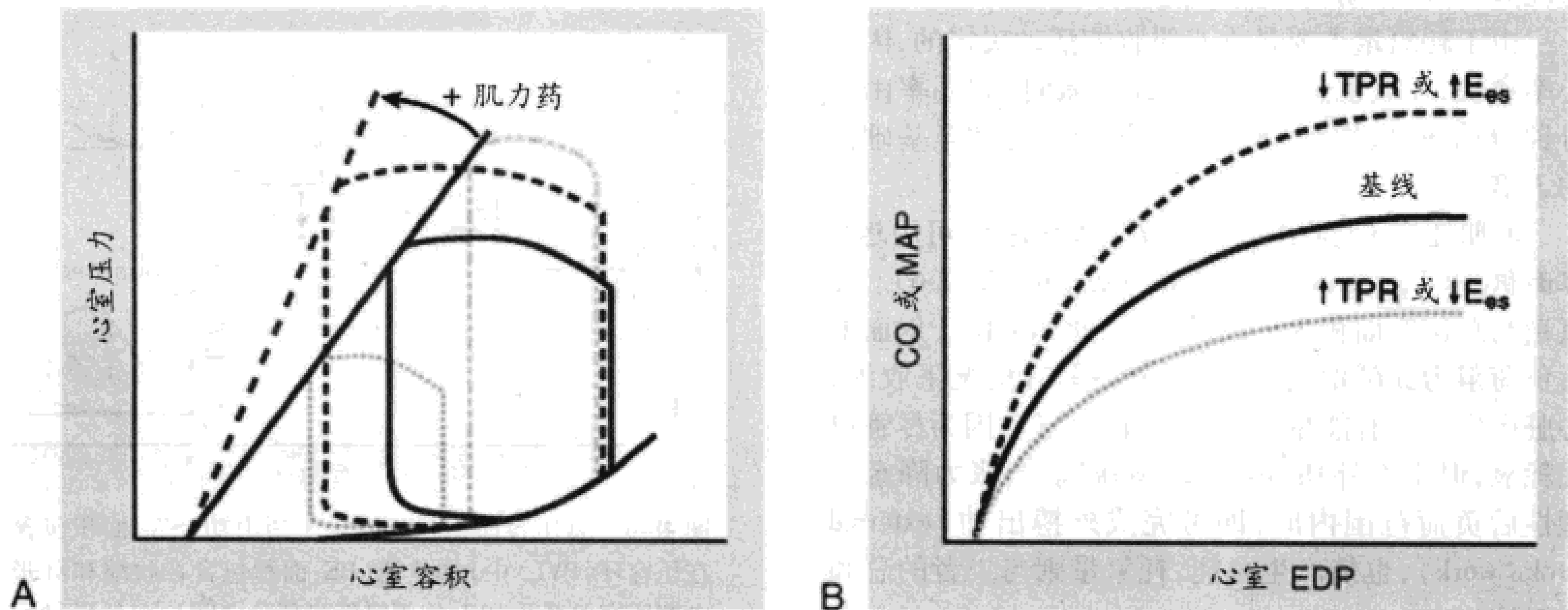


图 48-5 A,基线时的收缩末期压容关系(ESPVR)和以实线表示的压容环。充盈容积减低(但血管阻力不变)对该环的影响以点线表示。后负荷阻力增加(但前负荷阻力几乎不变)对此环的影响,则以点划线(dotted-dashed line)(点与短划组成的线)表示。正性肌力药对 ESPVR 和压容环的影响(后负荷阻力不变,前负荷几乎不变)以短划线表示。除肌力药外,压力和心搏量改变并不反映心脏内在功能的改变。B,心室泵功能指数(如心排出量〈CO〉和平均动脉压〈MAP〉)间的相互依托关系,归纳为 Frank-Starling 曲线,即把这些指数用作充盈压函数制图,随着心脏收缩力(E_{es})和体循环末梢总阻力(TPR)的改变而改变。这种相互依托关系的性质,按当前心室血管耦联理论可以归纳为以下公式:$CO \approx HR \cdot [EDV - V_0]/[1 + TPR/(T \cdot E_{es})]$ 和 $MAP \approx [EDV - V_0]/[T/TPR + 1/E_{es}]$,式中 T 为心动周期的时间(即 T = 60/HR)。HR 为心率,EDV 为舒张末期容积。

部情况无关。增加肌力的药物如肾上腺素,因改变肌肉收缩性能而使收缩末压容关系移动,改变心脏作功能力。与基线压容环比较,发现在收缩性能增加时测得的压容环,尽管前负荷容积和动脉阻力未变,压力、搏出量和射血分数则是增加的。收缩末期压容关系虽说从根本上为心室收缩性能提供了负荷依赖性指数,但却很难在病人身上测定,通常只能限于研究情况下应用。虽然射血分数受后负荷阻力和收缩性能改变的影响,但射血分数能帮助评估治疗效应,与心脏病人的生存也有很强的相关性。因此尽管理论上有局限性,射血分数仍不失为反映左室整个收缩力的简便而实用的临床指标。

心率(heart rate)在决定心脏作功能力上的重要性,从这点就能看出,即以每秒公升数测得的心排出量,等于每次心搏时喷射的血量(每跳搏出量的升数)乘以每分钟的心搏次数。由于血压与心排出量和末梢总阻力相关,心率改变也会影响到平均动脉压。因此改变心率也是影响心血管作功能力的有效途径。

心排出量(cardiac output)和平均动脉压通过 Frank-Starling 曲线,与前负荷、后负荷、收缩性能及心率等的测定有关(图 48-5B)。这些以舒张末期压力对照心排血量或平均动脉压作出的曲线,能对左室泵功能作出总体描述,证明泵功能对后负荷阻力和收缩性能的依赖性。

心肌耗氧和能量代谢的测定

心脏几乎完全依赖脂肪酸和葡萄糖氧化为其即时的能量来源。正常情况下,心脏首先是从冠状血流中提取脂肪酸,氧化产生能量。但在供氧受限的情况下,就转而优先提取葡萄糖。代谢脂肪酸消耗的能量比代谢葡萄糖要大。无氧代谢在大多数情况下产生的能量都是非常有限的。高度缺氧而冠状血流甚丰时,产生乳酸和无氧 ATP。更加常见得多的酸中毒缺血时,产生的无氧能量极少。在稳态情况下,心脏大多是利用分子氧来保持功能的。

心脏对氧和能量的消耗,主要是由收缩活动决定的。心肌耗氧,与 3 项互相依托的重要血流动力学和机械因素有关:心率,收缩期心脏产生的张力,以及心脏收缩性能或收缩状况。除收缩外,心脏用于支持其他功能所需的氧,不到它总耗氧量的 10%。因此如果心脏停止搏动而仍能存活,氧消耗量将只有正常的约 10%。"储存"氧、氧化能力及无氧基质的储备极为有限。因此如无氧提供(缺氧、缺血、一氧化碳中毒),心脏功能很快就会明显衰败,心搏情况几乎是

每况愈下，即搏动一次不如一次。

由于耗氧量主要是由心肌收缩活动决定的，因此心率愈快，耗氧也愈多。运动或应激时，如心率由每分钟搏动 60 次增至 180 次，耗氧量也将增至基础值的 3 倍。

心肌耗氧还与收缩张力和收缩状态有关，可用**总压容面积**（total pressure-volume area）来表示（图 48-6）。耗氧量与总压容面积为线性关系，因此如果由于射血的后负荷阻力无限增高，心脏只能在等容情况下收缩，心脏产生的所有能量都将是内部的位能，因为尽管也在耗氧，但未作外功（external work）。当张力降至生理性后负荷范围内时，即可完成外搏出功（external stroke work），也能产生位能，耗氧量则与二者的总和成正比。

一个简单的评估完整心脏耗氧量的指数是心率与压力乘积。应用这个指数，心率可被收缩峰压翻倍，也可被用作需氧与耗氧的指数。虽然它忽略收缩状态的影响，但可作为收缩状态不变或相对稳定时评价耗氧量的合理指数。

在收缩状况加强的情况下，耗氧量还需更为增加，超过与心率及张力相关的程度。有证据提示收缩状况增强时耗氧量的增加，是由于需要更多的肌浆网 ATP 酶活力，以收集加强收缩时增加的循环钙量。

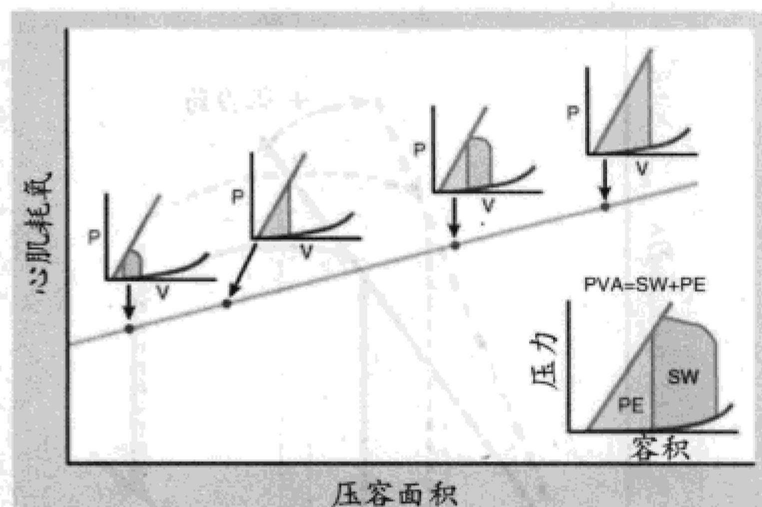


图 48-6 总压容面积（PVA）等于搏出功（SW，面积包含在压容环〈PVL〉中）加位能（PE，面积包含在收缩和舒张末期压容关系及 PVL 的等容舒张部分之间），与耗氧量为线性关系。插入图为不同 PVL 及其在曲线上相应的 PVA－耗氧点。低充盈度（左）时的射血搏动耗氧量，低于同样充盈度（左二）时的等容搏动。就等容收缩而言，它没有外 SN，产生的能量都是 PE。充盈增加时 PVA 增加，因为射血和等容收缩也随之而相应增加。非零 Y 轴截面说明基础代谢和钙循环即需大量能量，与产力所需能量没有直接关系。收缩增强时，PVA－耗氧曲线以平行方式上移，主要与收缩增强时钙循环量增加所需燃料有关。

冠状动脉血流的代谢和神经激素调节

正常情况下冠状动脉和心肌血流量主要是由心肌耗氧量调节的。由于心脏所需氧的 90% 以上都是从冠状血流提取的，在张力增高、心率较快和收缩加强等情况下，耗氧量的急剧增加，几乎完全是由冠脉血流量增加来满足的。因此心肌耗氧量和冠状血流量增高，是运动的特征。

增加冠脉血流量，从正常 60～100 mL/(100 g·min) 增长 6 倍以上，主要是通过代谢机制达成的，特别是从轻度缺血的心肌和其他细胞释出腺苷（adenosine）。腺苷是 ATP 分解的副产物，先分解为一磷酸腺苷（AMP）再分解为腺苷。在作功负荷或需要增加的情况下，另一控制冠脉血流量大小的因素是一氧化氮，它是冠状血管内皮细胞产生的，对冠状动脉和更远端血管床有直接的局部扩血管作用。一氧化氮是很多反应的副产物，这些反应使一氧化氮合酶（synthase）活力增加，此酶能由 L－精氨酸生成一氧化氮。除腺苷和一氧化氮外，其他较长效的冠状血管扩张剂如缓激肽（bradykinin）、前列腺素和 CO_2 等，可能也有支持冠状动脉血流的直接作用。

冠状动脉的机械性改变，也能调节冠脉血流量。当冠状动脉因腔内压力较高而被牵张时，就会收缩；而当冠脉内压减低时，动脉则会扩张。这些非常强劲的改变，能帮助冠状动脉在发生血流动力学改变但尚能支持氧需要时，保持冠脉血流量；这是冠脉血流的自体调节机制。

除了代谢和其他可使冠脉扩张的因素外，还有一系列因素可使冠状动脉收缩。现在还不清楚这些缩血管因素在健康时的确切意义，但在疾病时则可能起到非常重要的作用。内皮系统就是一种局部调节因素，它在小动脉或微动脉内局部合成和调控肽类，后者对冠状循环内阻力动脉收缩作用至为强烈，内皮缩血管肽（constricting endothelin）可在冠状动脉粥样硬化损害处产生，使得这些部位的血管收缩。不仅如此，在内皮破坏或异常的冠脉硬化区，循环中缩血管物得以到达平滑肌受体，通常它们是在冠状内皮覆盖下的。这些缩血管物包括循环中血清素（serotonin）、5－羟色胺（5-hydroxytryptamine）以及其他血清素样物质，还有可能为血小板或邻近内皮产生的血栓烷（thromboxane）等（第 66 章）。此外，血管紧张素 Ⅱ（angiotensin Ⅱ）和交感性 α_1 肾上腺素能刺激也能促使冠脉收缩。

冠脉血流的心腔机械性调节

冠状动脉源出主动脉,分布在心脏或心外膜的外面(第100章)。动脉由心外膜穿行进入心肌和心内膜,分支形成毛细血管网。冠脉侧支直径25~100μm,把一条心外膜大冠状动脉与邻支连接起来。冠脉血管床的侧支循环与其他血管床不同侧支化是通过来自邻近大动脉的小血管重合分支建立的。

冠状动脉起始处的压力头(head of pressure)和心外膜大冠状动脉内压力,直接反映中心主动脉压。舒张时冠状动脉血流阻力主要来自阻力血管的紧张性。收缩时,冠脉灌注压(等于主动脉压)是由左室腔内压力决定的,而心腔压力又等于心肌内壁压力。因此心内膜冠状动脉在收缩期明显受压是不足为奇的。厚实的左室壁内靠心外膜面的收缩压,不像室壁心内膜部位那样高。因此在靠近心外膜处,无论收缩还是舒张期都有冠脉血流产生,而在心内膜下则几乎只限舒张期才有血流发生。

再者,如左室作功负荷增加,或心肌收缩性能或功能减低,左室舒张压就会增加。这对心内膜下血管将起到压迫作用,而使心肌血流在重要的舒张期中受到限制。此外心率对冠脉血流特别是心内膜下血流的影响亦极深重。随着心率的增加,心搏间的舒张期越来越短。心动过速时心内膜下冠状血流受限,在冠心病和心衰时影响极大,故阻断运动时心动过速的药物可能起到重要治疗作用。

心血管系统的神经激素调节

调节心血管功能的神经激素系统,主要是自主神经系统的交感和副交感成分以及肾素-血管紧张素系统(第55章)。交感神经系统迅速应激的主要作用是提高心率、增加心肌收缩性能、调节不同脏器中的血管紧张性。这些作用大多是交感神经系统通过神经末梢释出去甲肾上腺素完成的。应激更强烈时,交感神经系统由肾上腺产生肾上腺素。去甲肾上腺素和肾上腺素通过末梢α肾上腺素能性缩血管机制发挥作用,而在心脏,则刺激α和β肾上腺素能受体都能使心肌收缩力提高。肾上腺素的β肾上腺素能效应比去甲肾上腺素强,特别是在低循环水平时。通过这些β肾上腺素能作用,肾上腺素使心率大为增快,同时使中心动脉床血管扩张,从而减低左室射血阻力。冠脉循环回应是复合式的,α肾上腺素能刺激冠状动脉表现的是血管收缩,但小剂量肾上腺素则是出现血管扩张反应。

最重要的副交感装置在窦房结和房室结处,可使起搏点组织的冲动频率放慢,房室结内传导放慢(第57章)。副交感神经系统的神经递质是乙酰胆碱(acetylcholine)。副交感神经系统对心室肌装置较差,在正常静息情况下,迷走神经张力增强对心肌收缩力影响甚微,但在交感神经张力增强的情况下,迷走张力增高将对心肌收缩力起抑制作用。休息时,心率是在副交感而非交感神经系统控制下。因此休息时β肾上腺素能阻滞剂对心率作用甚微,而在高运动水平时,能使心率增速大为减低。

交感神经系统对静脉系统也有强烈收缩作用,特别是内脏循环中的容量血管床。因此在以血液或液体迅速丧失形式出现的应激状况时,交感刺激的静脉收缩效应可能起到挽救生命的作用。

肾素-血管紧张素系统,是调节血压、末梢血管收缩和心肌收缩性能的第二协同系统,与交感神经系统是互为补充的。肾素-血管紧张素系统的作用,一般不像交感神经系统那样及时和重要,但它主要是作为中间和长期调节而运作的。在病理情况如心衰时,能保持慢性活化状态(第55章)。肾素是肾脏球旁器(juxtaglomerular apparatus)内致密斑细胞(macula densa cells)释出的激素,在肾脏灌注减少、进入致密斑的钠减少和交感活动增加等情况下,即有此物释出(第111章)。肾素完全通过血管紧张素Ⅱ的产生而作用,它是循环中和个别脏器处一种非常强烈的末梢缩血管剂和冠状动脉收缩剂。血管紧张素Ⅱ诱导肾上腺分泌潴钠激素醛固酮(第241章)。所有这些作用旨在保留循环中钠,提高动脉压。对心肌和末梢血管肥大,血管紧张素也是很强的刺激物,促使末梢交感神经系统释出去甲肾上腺素。

运动的心血管效应

激烈运动要求心率和心脏作功能力切实做到高度提升,适应末梢循环。运动肌肉必须提供更多血流,其他不是运动期间必要部位,则须对其血流加以限制。皮肤和口腔血流也须增多,以利运动肌肉所产热量的发散。

激烈运动时全身耗氧量约增长18倍。其中2/3来自心排出量的提高,其余1/3则是对动脉血中氧提取的增加。动脉氧饱和度一般保持在接近100%,而静脉氧饱和度则由约75%减至25%。氧提取增加主要与运动肌肉中血流增多有关,实际上血中的氧大部分都被提取征用。运动肌肉血流增加,则是由于运动肢体动脉压与灌注的增加和运动肌肉动脉的高度扩

张。后者是由于运动肌肉释出钾和其他扩血管物质。总体心排出量可增长6倍,而运动肌肉血流增长可达休息时的40~50倍。

运动肌肉和皮肤血流增加,静脉回心血流也随之增多,故心脏功能大为提高。对正常青年人来说,这种提高主要是交感性冲动的加强和迷走张力撤出。故心率加快,收缩力加强(心室射血增多,射血分数提高),射血与充盈速率加快,主动脉阻力减低,收缩期血压增高。

青年人极度运动时迷走张力撤出和交感冲动的增强,可使心率从休息时的每分钟60~70次增到170~200次。在这样快速的心率下,不但射血要加快,还必须采用有效机制提高心脏充盈速度。心脏收缩功能增强和与此伴随的射血与充盈速度的提高,是由于对心脏交感性冲动的增加,使细胞内钙循环量增多,肌浆网ATP酶促使钙集合的速度也大为增加。

运动时另一交感性调适机制是主动脉和中心动脉的扩张。这种β交感性中心动脉扩张,使左室射血阻力减低,但由于心排出量增长至多,故收缩期血压仍将增高。心脏可用来提高自身功能,超逾迷走张力撤出的交感张力增强所能达到的程度,还有最后一策,即提高前负荷(Frank-Starling机制)。青年人从事大运动量时,也很少利用这一机制,但如交感神经系统已被阻断,或因年老及慢性心衰等原因使交感性回应受限,就要动用前负荷机制,以提高运动时的心排出量。前负荷增加时,左室(可能还有右室)急剧扩张,使舒张期容量增大,心肌纤维受到的牵张作用,就能使泵功能加强。

心衰的生理基础

心衰是心脏不能提供足够血液以满足人体的代谢需要(第55章)。发生心衰的3项主要生理机制是:心脏工作增加、功能减低和充盈改变。慢性工作负荷增加有很多类型,心脏调适也极为明显,即体积或容积增大,以及通过肥大性改变的心肌质量的增加。心室耐力运动(endurance exercise)及主动脉瓣和二尖瓣关闭不全所致容量负荷过重,以及贫血和甲状腺功能亢进等情况作出的回应是扩张。长期压力负荷过重如高血压(第63章)及主动脉或肺动脉瓣梗阻(第72章)时,则是发生肥大。如此在同样容积下,心室能产生更大压力。运动员从事可使血压增高而容积则不致增加的运动项目如举重等,也能发生同样类型的肥大。

心血管系统的年龄改变

心血管系统中,心肌固有功能、对非交感性介质的肌力反应和冠状灌注等,老年人仍能充分保持(第22章)。但随着年龄的老化,细胞肥大还是会发生的,这是由于细胞出局和血管树僵硬性增加所致,其结果是左室后负荷的加重。由于肥大,收缩期时间延长。

老人大动脉变硬,因此即使没有高血压,射血阻力也会与年俱增,收缩期负荷加重,脉搏波速增加。又因对交感因素介导的变时性(chronotropic)(即心率回应)和增力性(inotropic)回应能力减低,因此如遇急性高血压和心肌梗死之类左室突加负荷的情况,老人后果就会更为严重。此外,老人因病和应力作用而发生的代偿性肥大也较差,因此左室承受的应力也更大。

在运动和其他形式应激时,老人的β交感性回应减低影响至为明显。心率和收缩功能增加都较小,阻力则较大。所幸如无心脏病存在,心肌内在储备还足以代偿运动时的这些生理限制。但如有心脏病,心脏储备就会减低。因此老人和急性心肌梗死及心衰幸存者运动困难大得多,因为他们的心率增加较少,而负荷及阻力则较大,前负荷可能已接近最大耐受水平。

推荐阅读

Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature,2002,415:198 -205.
心脏兴奋-收缩耦联。复习钙的作用及其对收缩性能的影响。
Marx SO,Reiken S,Hisamatsu Y,et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP 12.6 form the calcium release channel (ryanodine receptor):Defective regulation in failing hearts. Cell,2000,101:365 -378.
本文重点讨论局部磷酸化是如何调节收缩性能的。
Towbin JA,Bowles NE. The failing heart. Nature,2002,415:227 -233.
讨论结构蛋白在收缩功能正常和异常时的作用。

(王贤才,郭累甫,任雨笙 译;曾汉英,游亚东 校)

第49章 心脏放射学

Murray G. Baron

胸片上心脏为一均匀的阴影,从中不能看到内部具体情况,因为血液、心肌和其他心组织放射密度至为近似,无法彼此区分。只有两个心缘,因与透线、充气的肺组织接触,故在任何方位投照都能看出。心腔和大血管的大小与形态改变,常使心脏轮廓的形态发生改变。但由于心脏为一三维结构,在任何方位上都不能看到所有心腔构成的心缘,因此全面检查要做多份投照。自超声心动图(echocardiography)问世以来,已无需从事这样的"心脏系列摄影"(cardiac series)。但是就由常规正位和侧位胸片上,也能获得有关心脏的大量信息。由于这些胸片是大多数内科常规检查包含的内容,可知它是发现病变的重要工作,也能用于检查已知病变的轻重,确定疾病进展情况,评估治疗效应。

放射解剖学

正位胸片上,右心缘有两成分,垂直的上半部是由上腔静脉形成的,稍显突起的下半部则是右心房的侧壁(图49-1)。此缘外形的中断处,为腔静脉与心房交界处。有些病人吸气时能使膈肌充分下降,而在膈肌与右心房间见到下腔静脉的小直段。

腔段异常一般都是升主动脉扩张所致。中部局限性隆起通常是主动脉瓣狭窄所致狭窄后扩张,而主动脉瓣关闭不全一般是出现主动脉比较弥漫性的扩张。腔房连接处膨出可能是Valsalva右窦即无冠窦(noncoronary sinus)动脉瘤,或为左房显著扩大。无论哪侧心房扩大,都可使心廓影向右延伸,而无论哪侧心室扩大,都是使心廓影向左延伸。

左心缘有4个不同的节段,最上膨出处是主动脉结(aortic knob),为主动脉弓最远端部分,在此折转向下形成降主动脉。结下隆起是主肺动脉和右心室流出道瓣膜下部分组成的。此缘的最下1/3是左室前侧壁。在此膨出和肺动脉膨出之间为一短平或稍凹陷的节段,左心耳即在此加入心缘。

胸降主动脉瘤常发生在动脉韧带处最突出部分,以主动脉结扩张出现。肺动脉段突出青年人常见,但35~40岁后扩张,几皆为肺动脉高压所致。

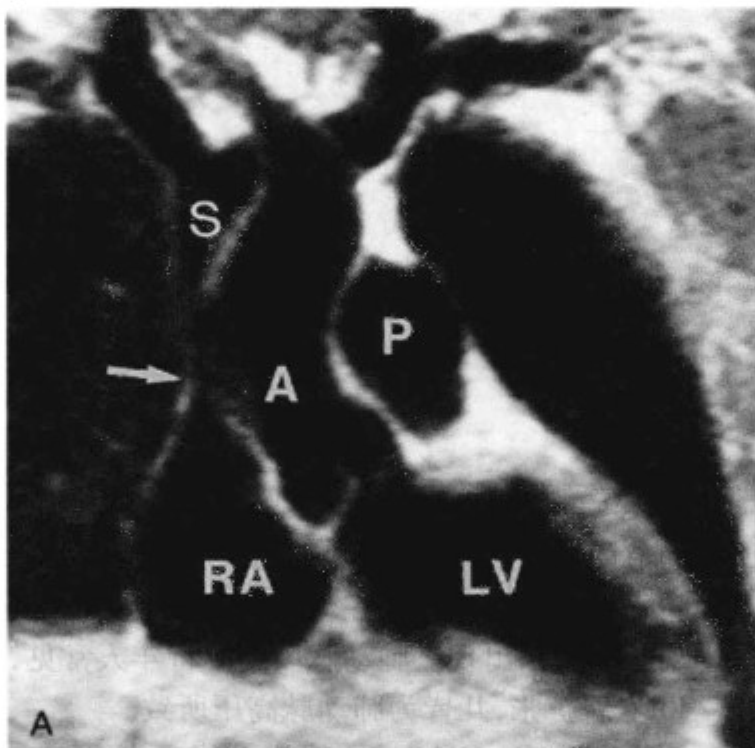
侧位像上(图49-1C),心廓影前缘是由右室和右室流出道组成。心脏位于胸腔前部,右室靠近胸骨下1/3,流出道和肺动脉向后倾斜,含气肺组织即居心脏此部与前胸壁之间,形成"胸骨后透亮区"(retrosternal clear space)。心后缘自气管隆凸向膈肌延伸,上半部是左房后壁,下半部是左室后壁。侧位片上,下腔静脉阴影常自膈肌斜向上前,进入右房后面。左心室下后部弯曲向前,在左侧膈上约2 cm处横过下腔静脉。

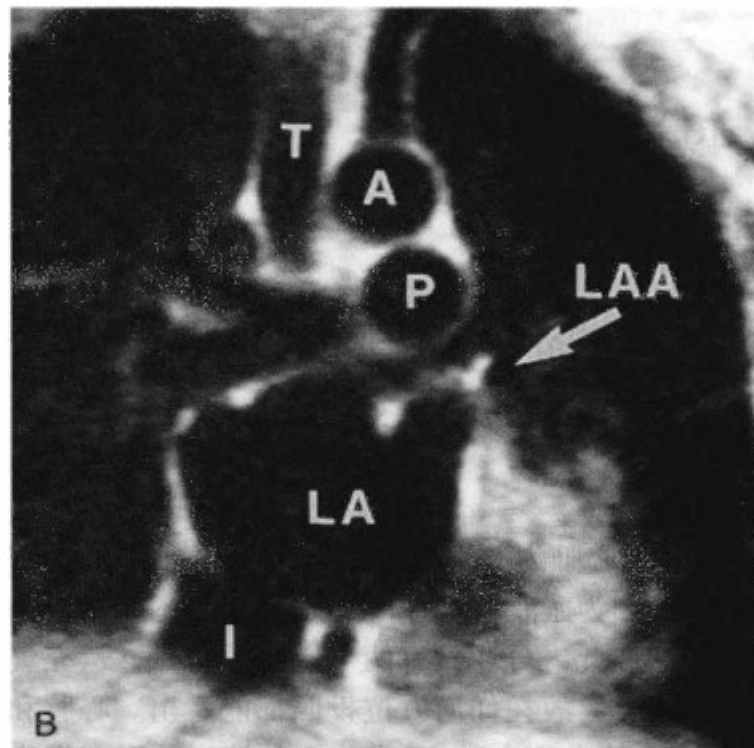
心脏外形改变一般反映心腔扩张和肥厚。这些改变模式,结合肺血管情况,往往提示内在的特异性心脏异常。胸片是揭示心腔扩大的最敏感方法。心肌肥厚则较难发现,因为心肌增厚更多是对心室腔的挤占,而不是向外扩展,造成心廓影的扩大。重度肥厚如肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy)时,心脏向左扩大,心尖变得更钝更圆,但这种表现也不是特异性的。

心脏大小

心脏大小正常,也不能肯定绝无心脏病。如心绞痛无论重到何种程度,在左室失代偿前,心脏大小不会有何改变。同样,限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy)患者可能已处于严重充血性衰竭境地,但其心脏外观仍可正常。但另一方面,心脏扩大则皆表明心脏或心包病。因此精密检查心脏大小仍至关重要。

如无病变,心脏大小直接与病人体型有关。心胸比率(cardiothoracic ratio)是通过心脏作一垂线,测定左、右心缘的最大距离(图49-2),二者之和即心脏横径。胸腔横径是胸部最大宽度,由肋骨内侧面测量。





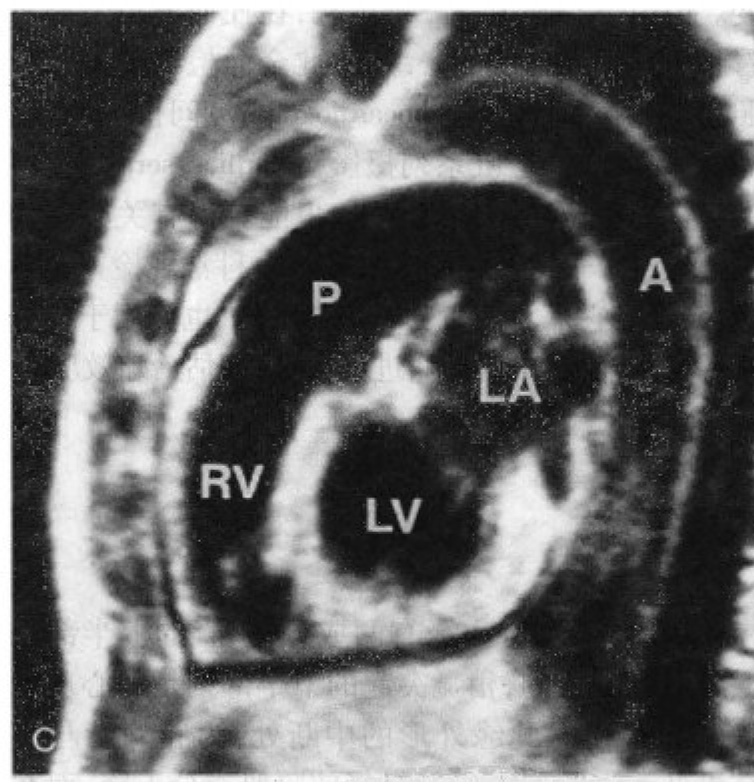


图 49-1 正常放射解剖(磁共振成像)。A,主动脉瓣水平的冠状切面,心廓影右缘为上腔静脉(S)和右心房(RA)构成,箭头所指为腔静脉－心房交界处,左心缘下部是左心室(LV)。A＝升主动脉;P＝主肺动脉。B,左房水平的冠状切面,心左缘上部为主动脉(A)、主肺动脉(P)和左心耳(LAA)构成。LA＝左心房;I＝下腔静脉;T＝气管。C,近中线处的矢状切面,右心室(RV)构成心脏的前面,靠近胸骨,肺动脉(P)自心室向上向后,心后缘由左心房(LA)和左心室(LV)构成。

心脏直径除以胸腔直径,即为心胸比率。此值 <0.6,可认为在正常范围内。如定在 0.5(常见如此),则会产生过多假阳性结果。

实际测定心廓影的作法,大多皆无必要,有经验的医生通过视觉观察,即可得出相当准确的结论。对心脏表观大小最大的单项影响因素是吸气程度。心动周期中,心脏容积几无改变。呼气时,膈肌上移,心脏垂径缩短,横径增加。由于心脏大小主要是从宽度估计的,因此呼气胸片上心脏似较大。吸气程度可由膈肌与肋骨关系确定。位置正确的正位胸片上,吸气适度的标志是膈肌下降至少达到第 9 后肋水平。

胸腔前后径小时,心脏可能夹持在胸骨和脊椎之间,而向一侧或两侧展开。因此直背综合征(straight back syndrome)和胸骨漏斗畸形时,心脏常表现增大。一侧或两侧心膈角处如有心外膜脂垫(实际上它是胸膜外脂,位居心包外),可使心脏看上去比实际要大。心膈角常变钝,或心尖不明显。此外,由于脂肪透线性稍高,一般应能与密度较高的心脏区分开来。

心脏收缩和舒张期间,心廓大小也可有改变。这点也很重要,因为胸片拍摄时间对心动周期来说是随机性的,因此同一病人不同时间摄取的两张胸片上,心脏表观大小可不相同。不过对多数病例来说,收缩和舒张时心脏横径改变都不大,不过数毫米。但青年人特别是运动较多、心率较慢、搏出量较大时,正常心

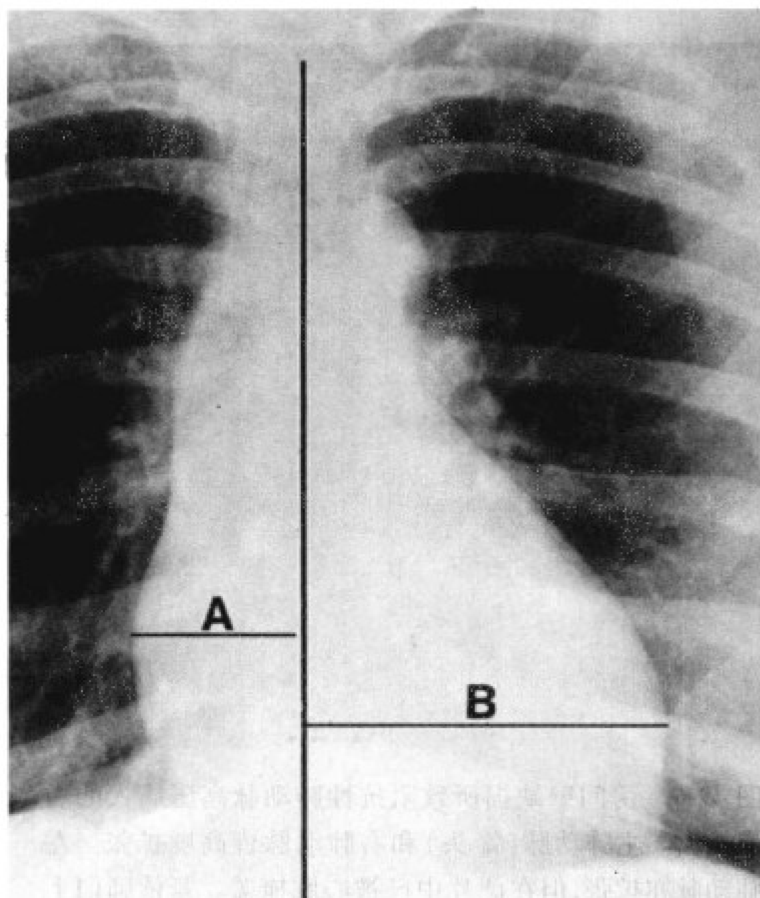


图 49-2 心脏横径的测量。患者因重度主动脉瓣狭窄，跨瓣收缩期压差 95 mm。心脏虽高度肥厚，大小及形态则仍正常。经心作一垂线，测定至心右缘的最大距离(A)和至心左缘的最大距离(B)。心脏横径 = A + B。

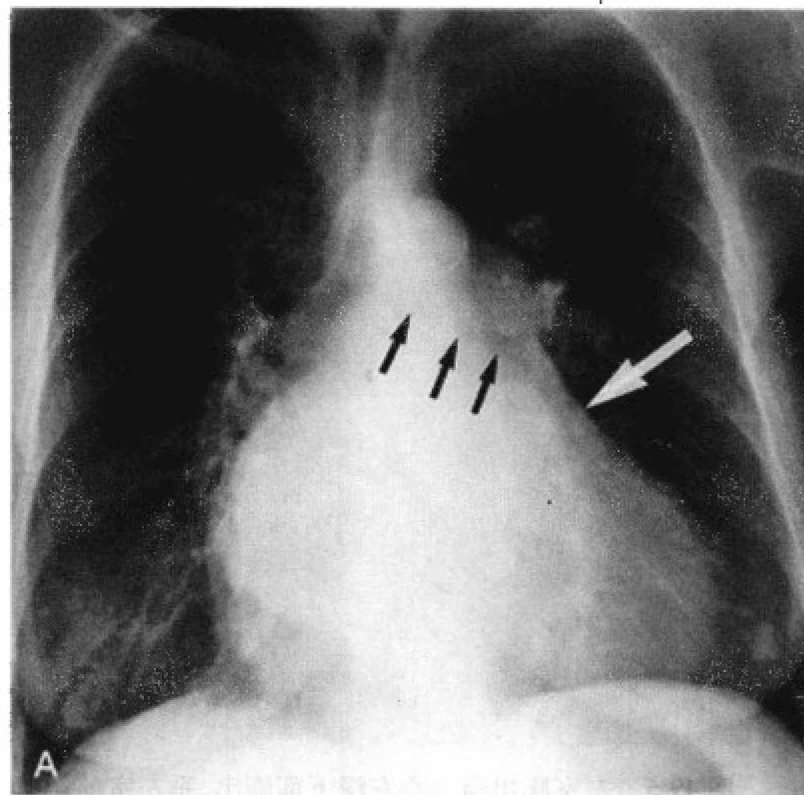
脏直径的时相改变可达 2 cm 之多。

心腔增大

左心房

单独左房扩大，如无左至右分流存在，最常见的原因是二尖瓣病变，但也可能单纯由于心房颤动所致。左房扩大的两项"著名"放射线征，即右心缘内双重轮廓和左主支气管抬高，诊断意义殊大，但不算敏感。约半数二尖瓣病变患者皆无此征。心脏某些点的厚度必须大为增加，正位片上心廓内才能看出边缘。二尖瓣病变时，如左房增大并从心背向后突出，就会发生这样的增厚。左房右缘靠近右肺处显出廓影，并在心廓影内出现(图 49-3A)。如左房增大程度不是这样，就难以看出。反之，如右房亦增大(长期二尖瓣病时即常如此)，则在心后缘与增大的左房形成一连续曲线。因此轻度左房增大和严重二尖瓣病变时，都不会出现重影。再者拍摄胸片时，技术安排是为肺取得最佳影像。心脏如扩大，曝光即嫌不足，未必能由其廓影内看到重影。同样，左主支气管往往也不能透过纵隔阴影而清晰见到。

正位片上左房增大的更敏感表征是左心耳扩张。心耳在肺动脉水平下方，沿心左侧从心房向前延伸



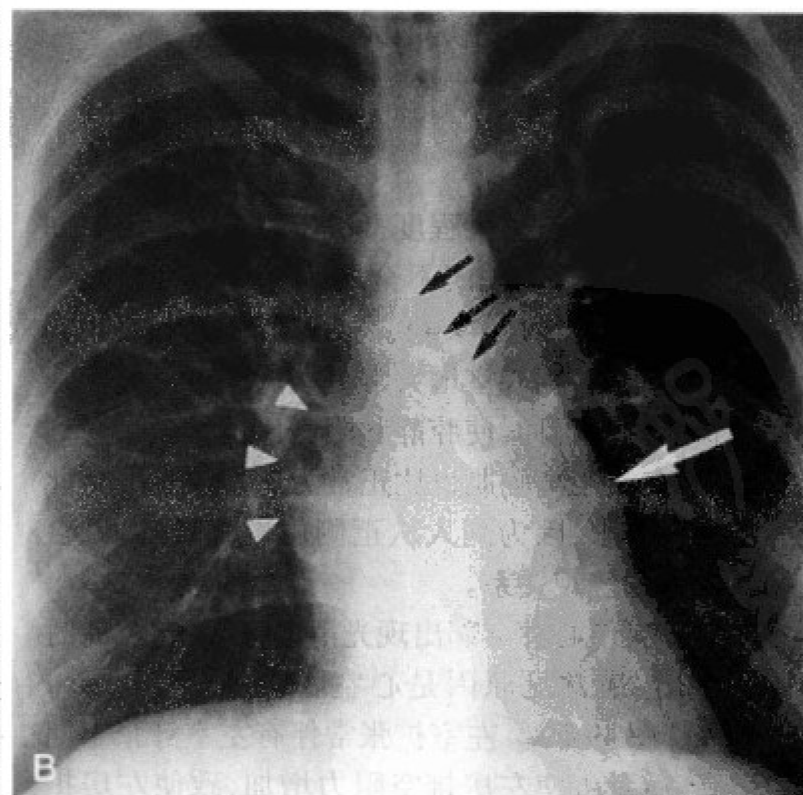


图 49-3 二尖瓣病变时的左房增大。A，病人 1：左房增大使心廓中心部分密度异常。心廓右侧内可见心房右缘。左主支气管(小箭头)抬高。左心耳区(白箭头)稍凸，这是因为此组织已在过去二尖瓣交界分离术时切除。B，病人 2：左心耳增大，从心左边膨出(白箭头)，房体(三角形)跨越右房成为心右缘的一部分。心廓内未见双重密度，左主支气管(小箭头)未见抬高。

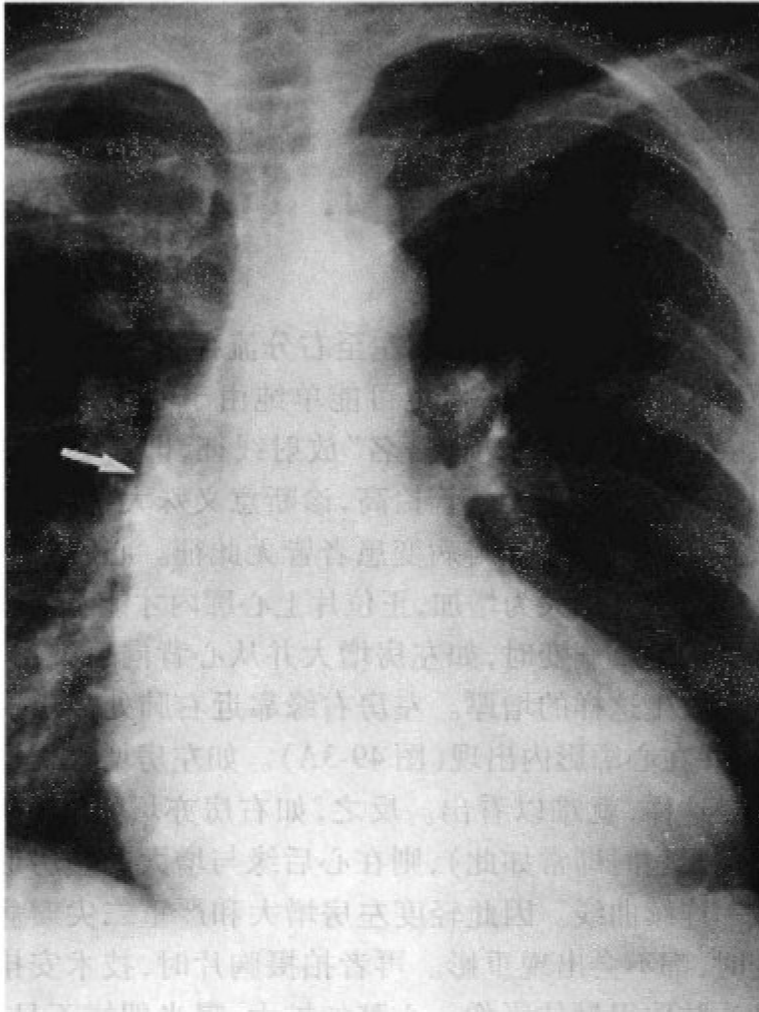


图 49-4 左室扩张，主动脉瓣关闭不全。心尖向下向左移位。升主动脉（箭头）弥漫性扩张。肺血管正常。

（图 49-1B）。它在肺动脉段和左室段间构成心左缘的一部分。正常情形下，心耳缘平伏或稍凹；任何凸起都属异常，一般提示左房增大。

左心室

左室扩张形态，很大程度上决定于内在病因。如为主动脉瓣或二尖瓣关闭不全所致，心室延伸，心尖向下向左向后移位（图 49-4）。如扩张是由于冠心病及原发性心肌病，则心室增大常更接近球形。侧位片上左室扩大向后延伸，使腔静脉阴影比正常更多受到覆盖，后缘交点距离膈肌也比正常为近。遗憾的是此征的实用性有限，因为病人从正侧位稍有转动，就会破坏二者间的表观关系。

左室扩大使心廓下部出现光滑的弧形扩张，此时的局部膨出，最常见原因是心室膨出瘤（ventricular aneurysm）（图 49-5）。左室扩张常伴有左室舒张末期压力增高，后者可使左房排空阻力增加，致使左房扩张。因此左室增大时的左房增大，不一定表明二尖瓣病变的存在。

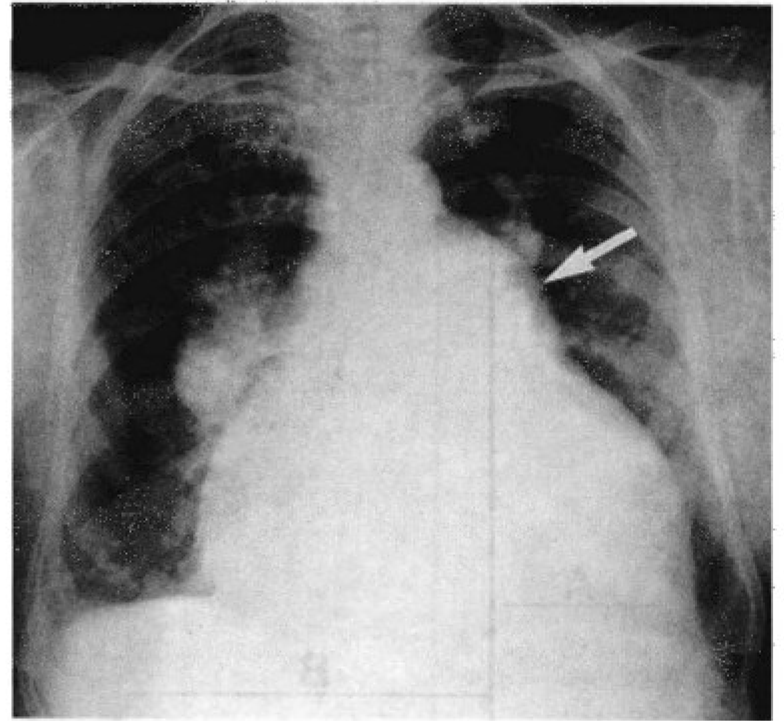


图 49-6 房间壁缺损所致阻抗性肺动脉高压病人的右室扩大。主肺动脉（箭头）和右肺动脉皆高度扩张。左肺动脉亦扩张，但在此片中已被心脏掩盖。紧依肺门上的血管阴影突然“中断”，是限制性肺动脉高压的特征。右室扩大使心尖抬高并向左移位。右心下缘弯曲加剧和心廓向右增大，是右房扩张造成的。

右心房

只限右侧心腔增大，见于未合并左心衰竭的重度

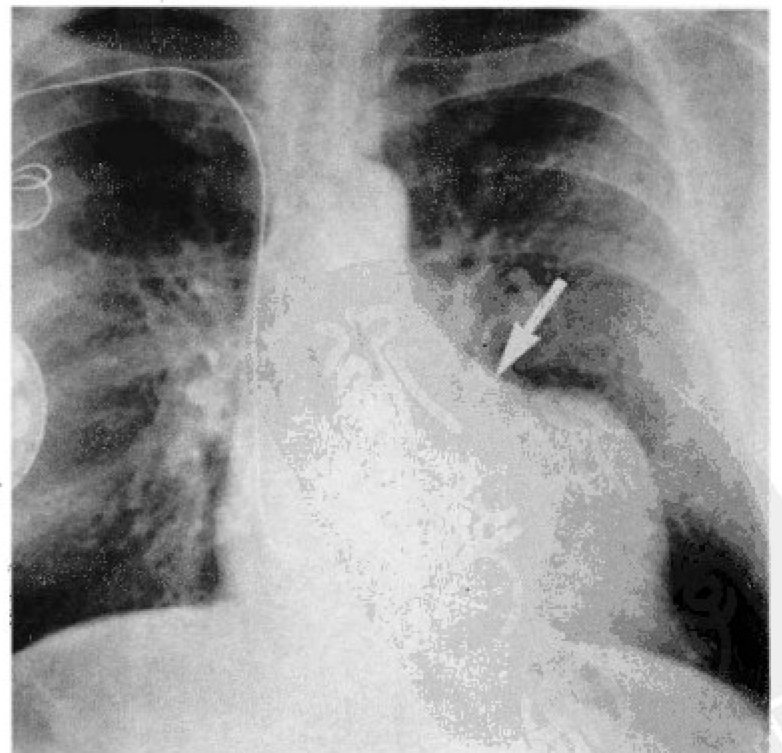


图 49-5 左室膨出瘤。心左缘下部膨出，系左室前侧壁构成，为心室膨出瘤。患者 1 年前有过心肌梗死。左心耳段（箭头）正常。经右锁下静脉插入起搏器，电极终端位于右室尖部。

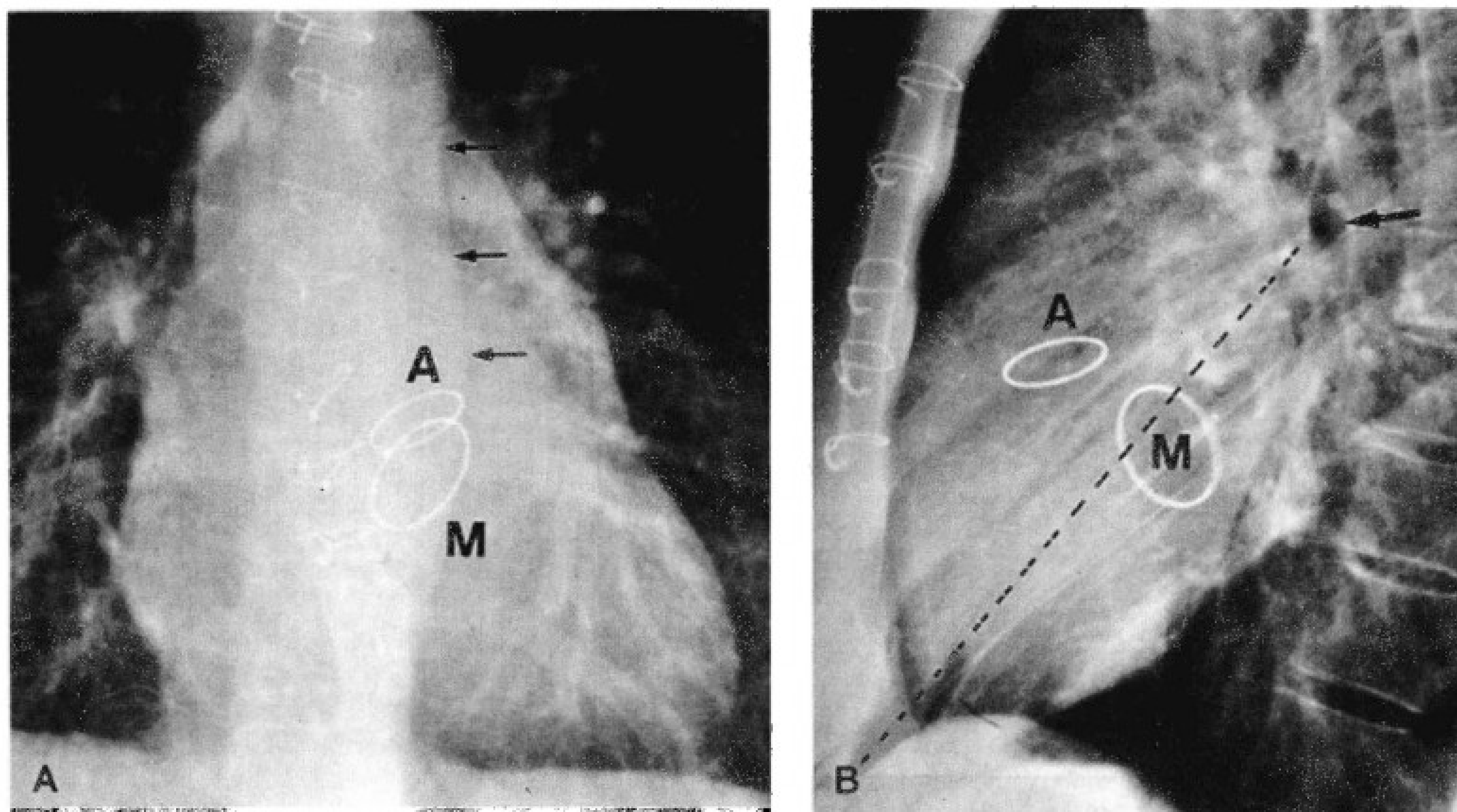


图 49-7　二尖瓣和主动脉瓣位置。二者皆已以猪瓣膜做异种移植。环形固定模表示瓣膜位置和侧倾。M = 二尖瓣；A = 主动脉瓣。A，正位片。正常情况下这两个瓣膜互相接触，很难在正位片上分开。再者，在常规曝光胶片上，由于降主动脉（箭头）和脊椎阴影的重合，钙沉积不易看到。B，侧位片。由左主支气管（箭头）到前肋膈沟作一线，就能在侧位片上区分这两个瓣膜。主动脉瓣在此线上方，二尖瓣在此线之下。

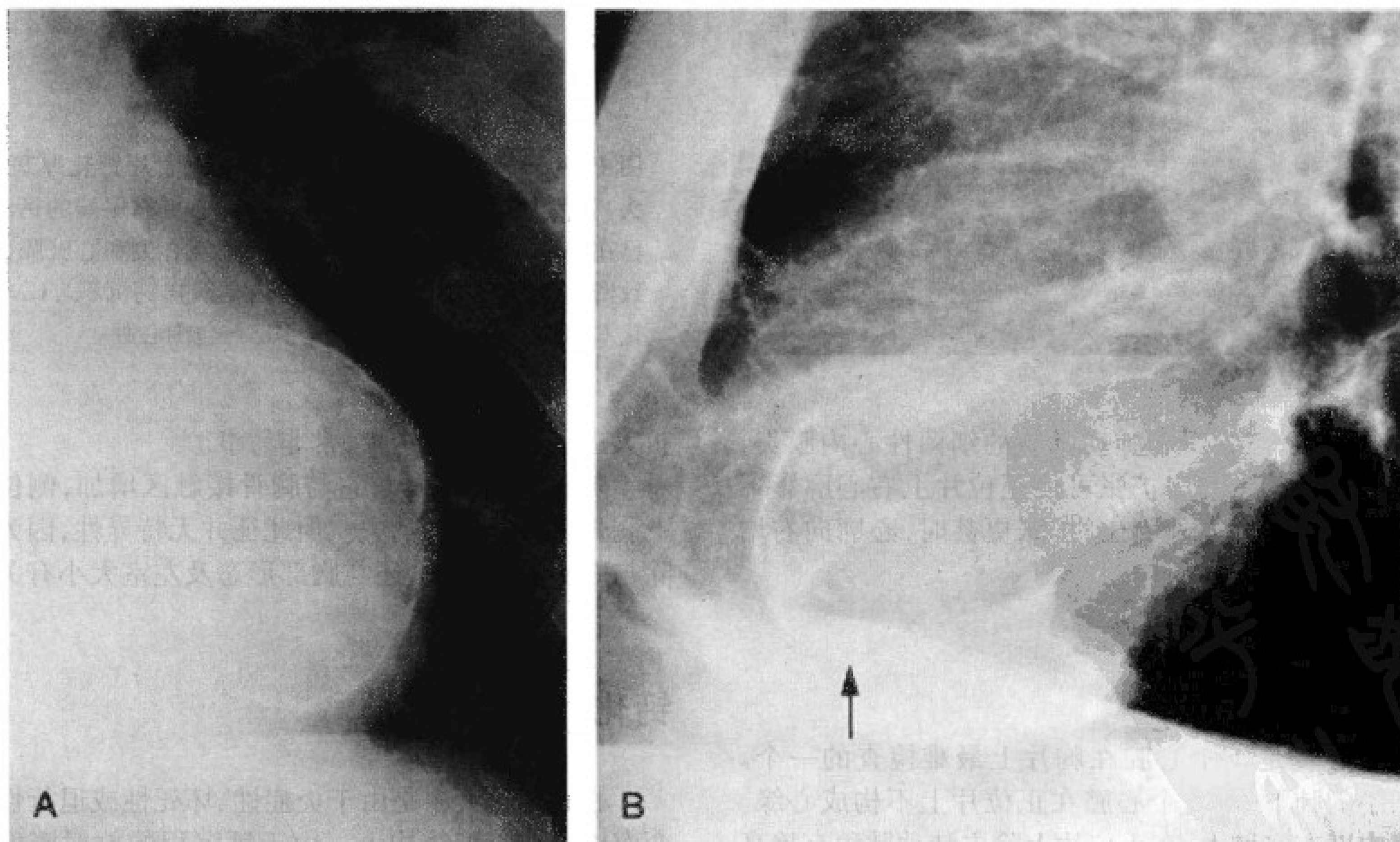


图 49-8　钙化性心肌梗死。A，病人1：左室前侧壁膨出瘤的正位片。瘤廓可由纤细的钙线看到，钙沉积比心包钙化所见纤细得多。数年前患者有过一次心肌梗死。B，病人2：间壁梗死的侧位像。室间壁瘢痕的下部钙沉积呈曲线样。梗死向后沿心基底部波及左室膈壁（箭头）。

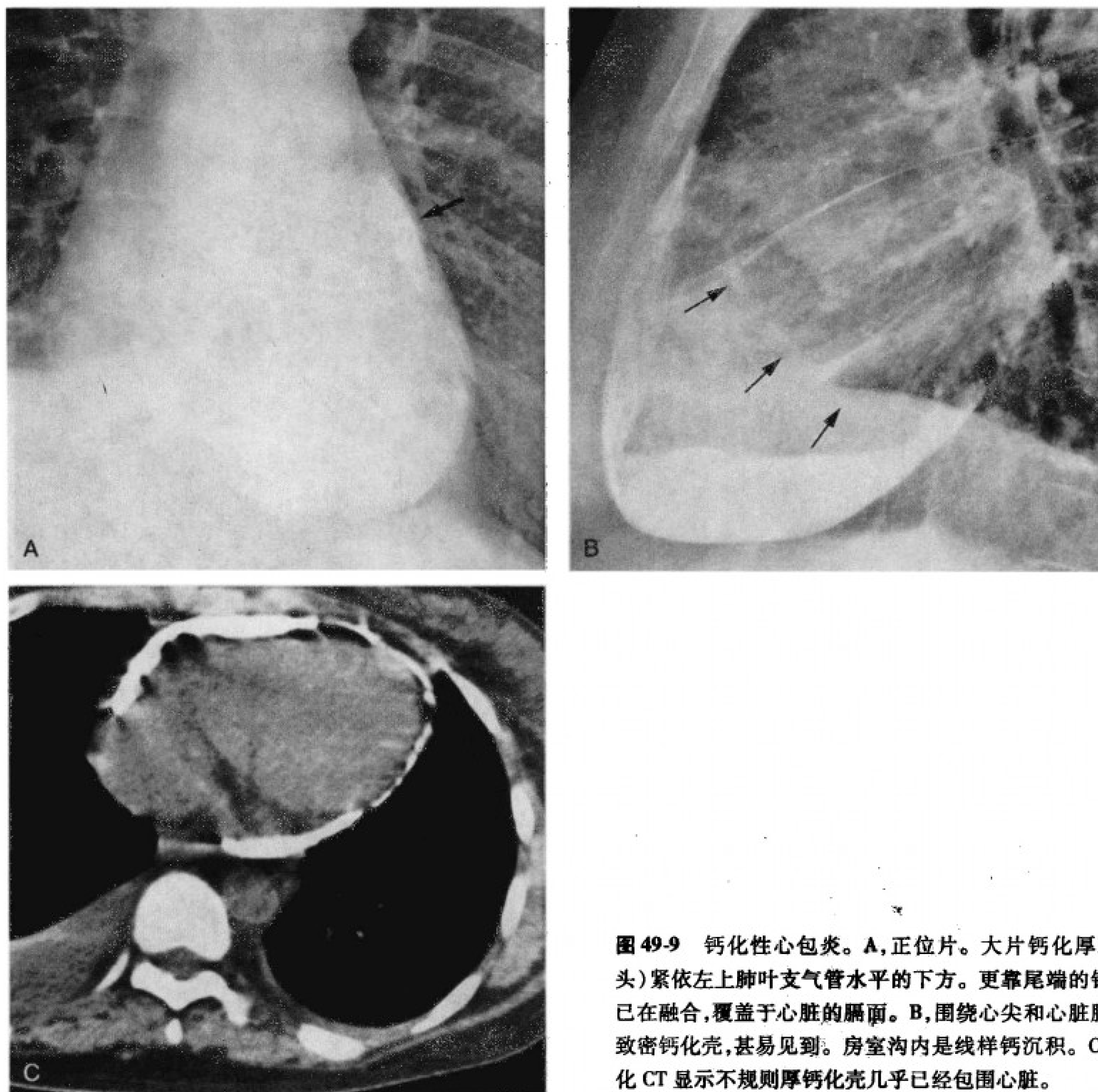


图 49-9 钙化性心包炎。A,正位片。大片钙化厚斑(箭头)紧依左上肺叶支气管水平的下方。更靠尾端的钙沉积已在融合,覆盖于心脏的膈面。B,围绕心尖和心脏膈面的致密钙化壳,甚易见到。房室沟内是线样钙沉积。C,非强化 CT 显示不规则厚钙化壳几乎已经包围心脏。

肺动脉高压,三尖瓣和肺动脉瓣的细菌性心内膜炎,类癌综合征等。右房扩张可使正位片上右心廓影下半部弯曲加剧并向外膨出,扩张更甚时,心廓向右增大(图 49-6)。

右心室

右心室是 4 个心腔在胸片上最难检查的一个。除很小的肺下区,这个心腔在正位片上不构成心缘。即使中度右室增大,在正位片上除主肺动脉稍有抬高外,可能无异常改变。随着右室的增大,心脏横径向左增大,心尖变钝而抬高(图 49-6)。一侧或两侧心室增大,都会使心尖向左移位。但要区分是两侧心室扩大还是某一心室扩大,常非易事。

随着右室的增大,它与胸骨接触区增加,侧位片上胸骨后亮区可趋消失。但此征并无特异性,因为它除与右室大小有关,还与胸部形态及左室大小有关。

钙化

心脏钙化大多是由于炎症性、坏死性或退行性病变而出现在心脏结构上。由于钙沉积的放射密度大于心脏组织,因此常能在心廓影中见到。

主动脉瓣和二尖瓣相依甚近,并都伸入心脏的中心纤维腱(central fibrous tendon)。正位片上二者在

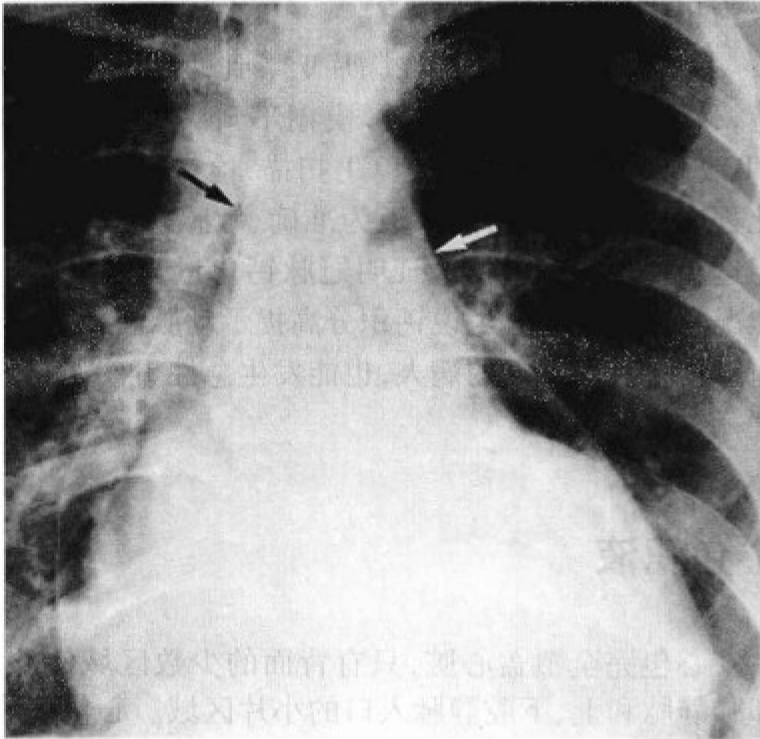


图 49-10 穿刺放液后的上心包反折及积液，心包穿刺放液时，抽去一些积液，再以空气回充。故可在心包内空气与肺内空气之间，看到正常心包，为沿心廓外缘的细线样阴影。此片是在立位拍摄的，故气体上行抵达心包腔的最高点(箭头)，高于肺门水平，几达主动脉弓。

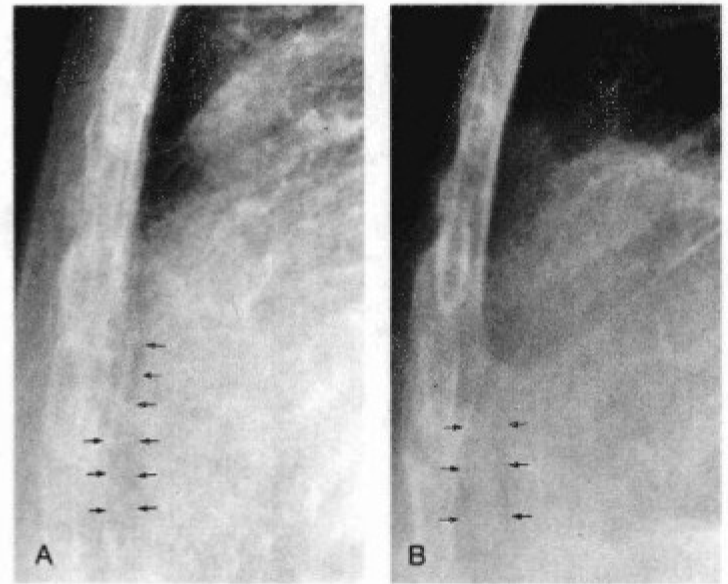
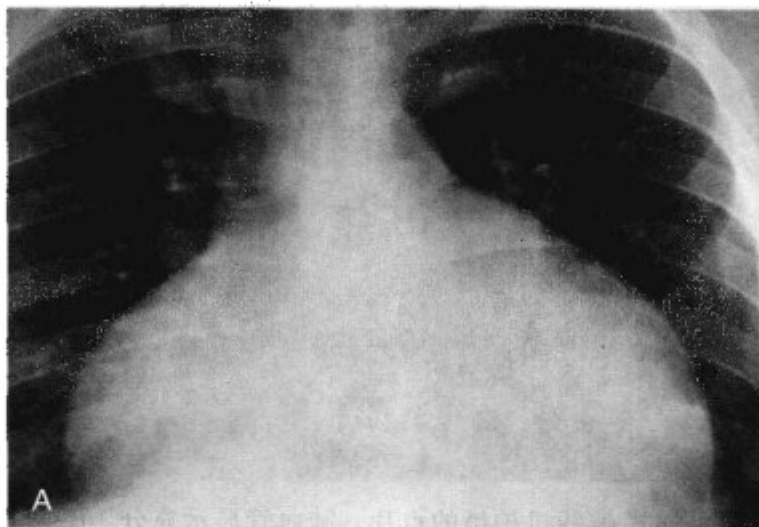


图 49-12 心包积液，心包脂肪线向后移位。箭头所指二线是胸骨后脂肪和心外膜下脂肪层。A，正常。脂肪层之间软组织密度的细线表示心外膜、心包及其间液体。B，同一病人，已有心包积液。心外膜脂肪线后移，心包条纹异常增宽。

心廓影中部互连，居脊柱左方(图 49-7A)，主动脉瓣稍高。但荧屏检查能把二者分开，因为主动脉瓣运动轴接近垂直，而二尖瓣运动轨道更接近水平。还可在侧位片上作出鉴别。如由左主支气管(气管最下部叠加的发暗的环形阴影)到前肋膈角作一联线，则二尖瓣位于此线之下，主动脉瓣则在此线上方(图 49-7B)。

在美国，主动脉瓣钙化最可能的原因是瓣膜退行性疾病(degenerative disease)(老人中此过程即相当于冠状动脉钙化)，或为先天性二叶瓣(第 72 章)。但在发展中国家，主动脉瓣(二尖瓣)钙化常为风湿热的晚期后遗症。二尖瓣环(mitral annulus)钙化见于 70 岁以上老人，女多于男(4:1)，但临床意义不大。这种钙化形式典型，不要误作二尖瓣。钙沉积主要在二尖瓣后叶基部与左室后壁间，为“C”形曲线样条带，正位像开口向上向右，侧位时向前。钙化严重时，钙盐沉积亦可越过二尖瓣前瓣，环绕二尖瓣口为一“O”形。

心肌钙化几皆说明以前有过透壁心肌梗死，并常有心室膨出瘤存在。钙化瘢痕为纤细的曲线样密度，最常见于心脏前侧面，故正位片上最易观察(图 49-8A)；亦可发生在室间壁下部，如此则以侧位片最易见到(图 49-8B)。心包钙化一般较粗，常以团块出现。心包钙化常主要分布在室间沟和房室沟，但广泛



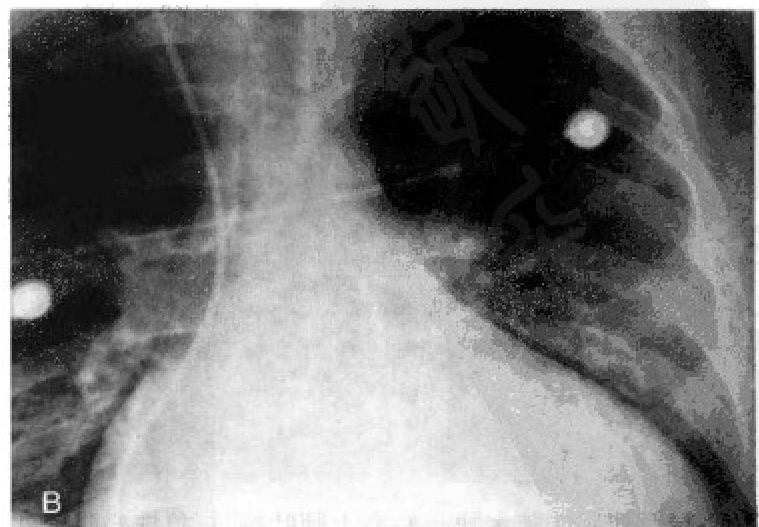


图 49-11 肺门覆盖征。A，心包积液，心脏弥漫性增大。其廓影向外掩盖两肺门。B，扩张型心肌病。心脏弥漫性增大。左室衰竭，肺门血管充血，故比正常更为突出。

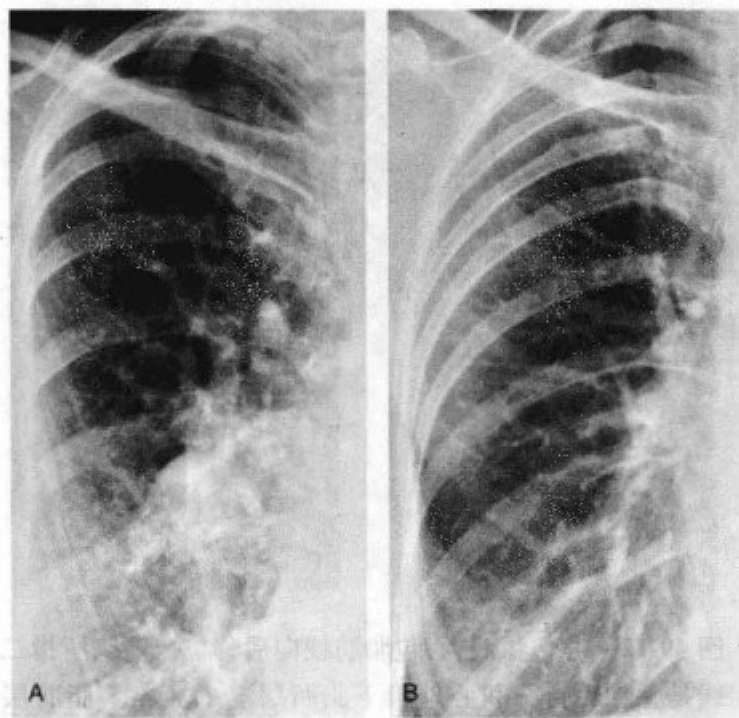


图 49-13 肺血管组织。A,房间隔缺损,左至右分流。所有肺血管,包括上叶和下叶血管都扩张,提示血流增多。B,二尖瓣狭窄、肺静脉高压及肺血流再分配。下叶血管收缩,血流增加的上叶血管管径增大。

钙化亦可融合而完全包围心脏(图 49-9)。

冠状动脉钙化是合并粥样硬化斑的特异病征,说明过去曾发生过出血。此型斑块未必会造成血管的明显狭窄,但由于急性血栓形成所造成血管闭塞而致心肌梗死者并非罕见。虽然钙盐不一定沉积在高度狭窄处,但冠状动脉钙化程度与冠状动脉硬化程度是极为相关的。

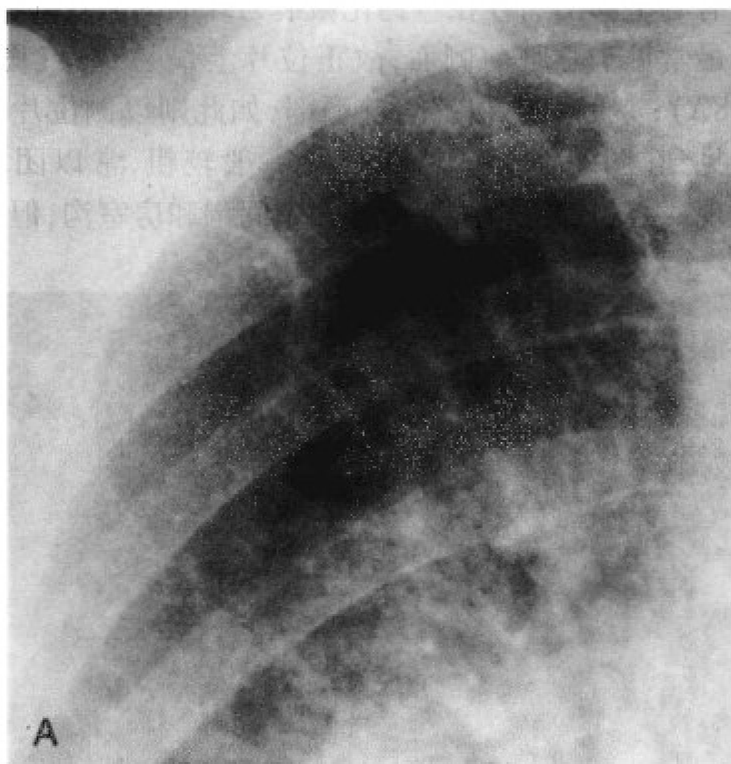
冠状动脉钙化很难在胸片上看到,因为钙沉积很薄,又因心脏活动使其阴影模糊不清。利用电子束 CT 或螺旋 CT 进行的快速 CT 扫描,检查冠状动脉钙化程度并作出定量评估,极为准确、敏感(第 52 章)。但迄今积累的资料仍未证明冠脉钙化量与病人临床状况有何相关性。虽说钙积分高提示动脉硬化重,但冠脉钙化甚微或无的病人,也能发生急性事件如心肌梗死、猝死等。

心包积液

心包完全覆盖心脏,只有背面的少数区域例外,即肺静脉和上、下腔静脉入口的小片区域。心包积液时,心包囊平整充胀,心廓影增大呈烧瓶样。但扩张、衰竭的心脏亦可出现类似形态。

从正位胸片的肺门表现,就可对两种情况立即作出鉴别。心包囊向大血管延伸,向上达到或稍低于主动脉分叉水平(图 49-10)。囊内积液充胀时,常与肺门血管重合,使之隐匿不显。反之,心衰时血管充血,故比正常更为突出(图 49-11)。

心外膜脂线向后移位,是心包积液的另一可靠病征(第 74 章)。成人的脂肪常潜匿在心肌与心包脏层(心外膜)之间,有时可在侧位片上以透线的弯曲阴影出现,与心前面平行。心包壁层的前面构成胸骨后



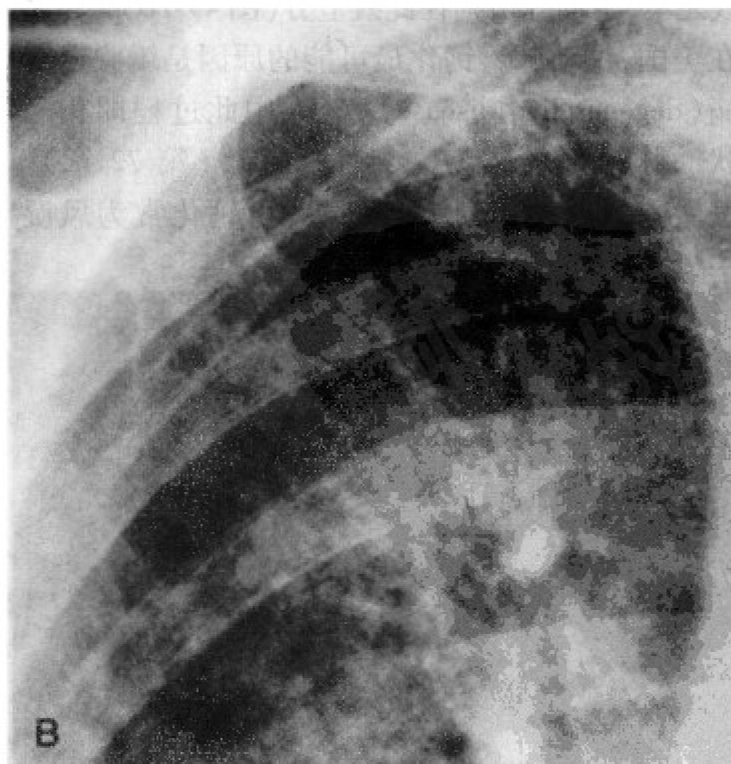


图 49-14 间质性肺水肿。A,右上肺叶特写,急性心肌梗死患者以手提式 X 线机拍摄的点片。肺血管显示充分。B,两日后,患者呼吸急促。两肺听诊无异常。放射线检查两肺"喧闹",无数随机阴影使肺血管掩匿不显。此例改变的出现和时间顺序都是间质肺水肿的典型表现。

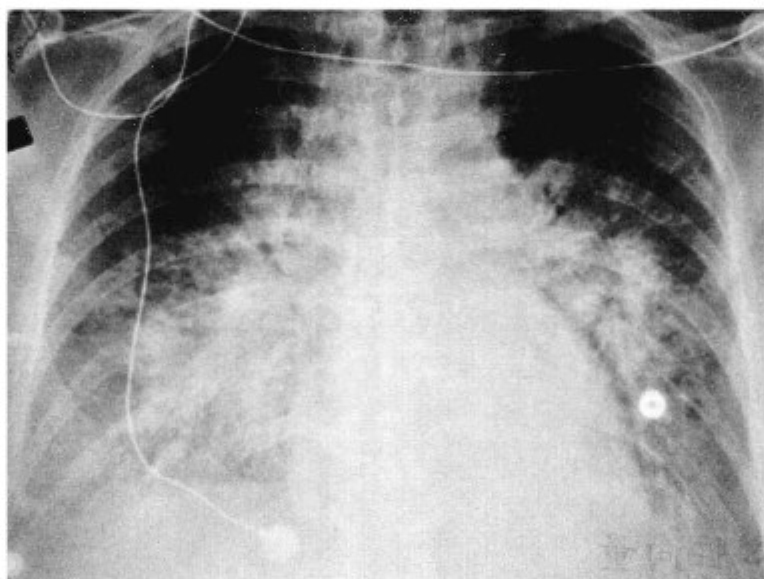


图49-15 肺泡性肺水肿(急性心肌梗死患者)。两肺肺门周围可见实变的斑片性改变。大片心肌梗死后最初24~48小时不一定能见到心脏扩张。

纵隔脂肪的边缘。因此在这两条脂肪线之间的软组织密度,即为心包、心外膜及其积液。正常情况下此条纹粗不过1~2 mm。心包囊内如有积液,心外膜脂线后移,故心包条纹增宽(图49-12)。

肺血管

肺中的所有线状阴影,几乎都是肺的大和中等口径的动、静脉。但血管的终末分支则因太小,未能作为单个结构而被窥悉。支持肺泡,形成一、二级叶间隔的间质组织也是如此。但这些结构反映的最小密度的总和,则使整个肺野呈现淡灰色调。大血管能看到,是因为周围有含气肺泡把它们的软组织密度凸显出来。

肺血管管径,反映流经肺部的血量。如由于右至左分流,使静脉血跨越肺血管,这些血管的管径就会变小,肺的透线性异常增强。如肺血管(包括中心和外周血管)管径增大,影像突出,一般提示左至右分流所致肺血流增多(图49-13A)。此时肺野上下血管都扩张。心衰时肺动、静脉影像虽也异常凸显,但血管外观一般不是很明显的,还有其他肺静脉高压及肺间质水肿等征存在(第64章)。

进入肺下叶的血管,约供应肺血流量的60%~70%,正常时管径即比上叶要粗。肺静脉压增加时,下叶血管变细,更多血流分配到肺上叶,使其影像更为突出。这种肺血流再分配现象,是肺静脉高压的可靠征象(图49-13B),但却往往难以识别,除非情况已极显著。静脉压如再增长达到一定水平,就会发生肺水肿。

肺水肿

正常情况下肺内液体取道淋巴管由毛细血管经肺间质返回血流的血管外循环,是恒定不变的。当肺静脉压增高时,从毛血管床逸漏的液体越来越多,超过淋巴管清理液体的能力,间质水分充盈。由于肺底外侧部分的叶间壁在立位拍摄的胸片中是与X线束平行的,故增厚时即显示为平行的短横线,向胸膜面延伸(Kerley B线)。Kerley A线也反映叶间壁增厚,但较长,且在肺上野。这些线都在肺深部,一般不到胸膜表面。其他间壁即使增厚,由于大多太小,不能作为单个结构而识别。但是这些改变综合在一起,就使得胸片上出现随机性"喧闹"场面,而使肺血管影像掩匿不显(图49-14)。肺野出现"毛玻璃"样影像而从中未能窥悉血管标志,是间质性肺水肿的特征(第56章)。此期患者呼吸常极急促,但啰音则未必有。间质水肿还使支气管壁和管周结缔组织增厚,竖拍可见支气管壁厚度和模糊度增加。这种"支气管周袖套"现象(peribronchial cuffing),在肺门上部最易看到,此处上叶前段支气管可以竖立看到。当肺间质不能再承受过多液体时,就逸漏到肺泡中(图49-15)。此时由于气泡通过液体,即有肺水肿典型听诊特征出现。

肺动脉高压

阻抗性肺动脉高压可由于心内左至右分流、二尖瓣疾患和心外疾病如反复发生的肺栓塞等(第64章)。中心肺动脉明显扩张,血管分支不是逐渐变细,而是管径突发性锐变。较小动脉分支减少,数量都减低,形成"截枝"("prune tree")样征(图49-6)。严重肺动脉高压时,右心腔扩张。肺动脉高压的放射线征是比较特异的,但不敏感。临床已有明显高压存在,肺血管床表现仍可正常。

推荐阅读

Baron MG. The cardia silhouette. J Thorac Imaging, 2000, 15: 230-242.
心廓影综述。

(王贤才,郭聚甫,任雨笙 译;曾汉英,游亚东 校)

第 50 章
心电图

Nora Goldschlager

心电图(ECG)是心组织产生的电位记录。电冲动是在心脏传导系统内产生的。兴奋即除极时,心房和心室肌纤维收缩。这些电冲动产生的电波,经人体扩散,而由安置在体表不同点连有记录装置的电极在体表记录下来。

检查房室冲动传导迟延、心律失常起源、心肌缺血和梗死、心房与心室肥厚、心包炎、心脏药物(特别是洋地黄和某些抗心律失常药)影响、电解质(特别是钾)平衡紊乱、心脏电子起搏器功能以及累及心脏的系统性疾病等,心电图都是重要诊断工具。但心脏病患者心电图可能正常,而异常心电图也可能是由正常人描记到的。

导联系统

12 导联心电图(Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,aVR,aVL,aVF,$V_{1\sim6}$)

双极导联(bipolar)(Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ)记录额面电位活动。电极置于臂、腿,以右腿电极作地线。导联Ⅰ反映左、右臂的电位差,Ⅱ为左腿与右臂电位差,Ⅲ为左腿与左臂电位差。无论电极放在肢体何处,从任何一个肢体记录到的电位都是相同的。对震颤病人,把电极放在肢体上部,可使肌肉"噪音"对心电图干扰相对少些。运动试验和动态心电图检查时,电极放在躯干或其附近。

单极(unipolar)导联记录该导联下小块组织的电位,以及所记录处观察到的心动周期中所有电活动。额面单极导联(aVR、aVL,aVF)与标准双极导联(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ)有关。胸前(V)导联记录的则是未受"无关"电极("indifferent" electrode)电位影响的水平层面电位(表 50-1,图 50-1)。食管导联记录的是由食管所见心房和心室电位,心内导联则是记录心腔或其所在位置的电位。

心脏向量

额面向量或电轴,是人体额面反映的心动周期电位的总和。把额面双极导联Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ,和额面单极导联 aVR、aVL、aVF 结合,组成能反映额面所有 6 个导联的 6 轴参照系统(hexaxial reference system)(图 50-2),QRS、P 和 T 波平均向量,可由 3 个标准导联中任何 2 个的净振幅和方向大致测得。正常 QRS 轴在 0° ~ +110°间,电轴左偏(−45° ~ −90°)和电轴右偏(+110° ~ ±180°)皆属异常。额面 QRS 平均电轴左偏,可见于临床无明显心脏病的老人。正常额面 P 波和 T 波电轴一般与正常 QRS 轴相当,总方向相同。单极心前导联接近横面电位(向量)。

监护导联

虽然任何心电图导联都可用于专业化临床部门如冠心病监护病房(coronary care unit),但最常用的还是双极胸导(MCL)。正电极置于 V_1 处,负电极靠近左肩;第三电极放置远处作接地电极。这样的"MCL_1"导联可用于心律检查。双极导联Ⅱ亦常用。重要的是任何记录心律长条上的监护导联必须明确,以免由该导联P-QRS波形作出错误解释而使诊断失

表 50-1

心电图出现低电压*的一些原因
全身水肿
气胸
胸腔积液
心包积液
肥胖
肺气肿
甲状腺功能减退
浸润性心肌病(如淀粉样物)

* QRS 复波肢导 <5 mm,或心前导联 <10 mm。

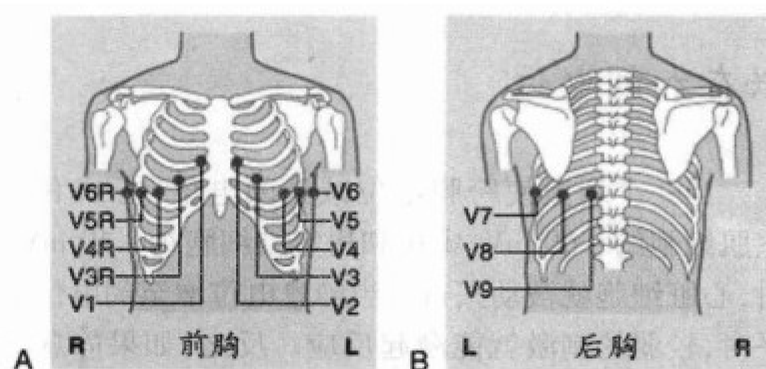


图 50-1 单极心前导联在体表的位置。常规 V 导联(A)都在胸前壁,通常包括 V_1(第 4 肋间隙,胸骨右缘),V_2(第 4 肋间隙,胸骨左缘),V_3(V_2 ~ V_4 中间),V_4(第 5 肋间隙,左锁骨中线),V_5(腋前线,与 V_4 在同一平面),V_6(腋中线)。

补充导联有 V_7(腋后线),V_8(后肩胛线),V_9(脊柱左缘)。疑为右室心肌梗死(第 69 章)及内脏左右易位(situs inversus)时可用右侧导联 V_{3-9}。则只用于疑为后壁心肌梗死(第 69 章)时。

误。为监护缺血性 ST-T 异常,正电极可安置在上述任何位置,以揭示异常。

心电图纸

心电图纸是一种记录纸,水平和垂直线间距1 mm(图 50-3),每 5 mm 为一较粗的线。横线表示时间,1 mm =0.01s。纵线记录电压,以 mm 表示(10 mm = 1 mV)。临床常规描记时,记录速度为每秒 25 mm。通常校准为 1 mV 信号产生 10 mm 转折。有时以"倍增标准"(double standard)鉴定心动过速病人的心房节律,产生 20 mm 转折。如电压显著增加,影响对 QRS 波的准确观察,亦可采用"半倍标准"(halfstandard),即产生 5 mm 偏转。记录心内电图(intracardiac electrogram)时,可用"1/4标准"(quarter standard),

表 50-2

房室传导阻滞的常见原因

迷走张力过高(常伴有窦性心动过缓或窦性心律不齐)
洋地黄
β 受体阻滞剂
某些钙通道阻滞剂(维拉帕米,地尔硫草)
冠状动脉性疾病
Lenegre 病(传导系统弥漫性纤维化)
浸润性心脏病
主动脉根部疾病(梅毒,脊椎炎)
二尖瓣环、主动脉瓣环钙化
急性感染性疾病
心肌炎

即产生 2.5 mm 转折。每份心电图都应以同一标准完成,以利正确分析。现在已有页书心电图机,能同时记录多个导联,自动记载选定标准。在现代页书机中,描记速度也是自动记载的,也应引起注意,否则 50 mm/s 的描记图可能误作心动过缓,或 PQRST 间期异常延长,而 12.5 mm/s 的描记图可能误作心动过速或 PQRST 间期异常缩短。

心脏细胞的电生理学(第 57 章)

细胞除极和复极

心电图是 4 项电生理活动的产物:(1)由第一起搏点(primary pacemaker)(通常是窦房〈SA〉结)形成冲动;(2)通过特异化传导纤维传递冲动;(3)心肌组织的激活(除极);(4)心肌复极(恢复)。细胞内外电位差现知为静息膜电位,主要是由细胞内与细胞外 30:1 的钾跨膜阶差(梯度)决定的。除窦房结和房室(AV)结区外,大多数心肌细胞的静息电位为 -80mv ~ -90 mV。

细胞除极开始时,细胞膜对钠的通透性(permeability)突然改变。钠离子(其次是钙离子)通过各自通道(channels)涌入细胞,使细胞内电位锐增至约

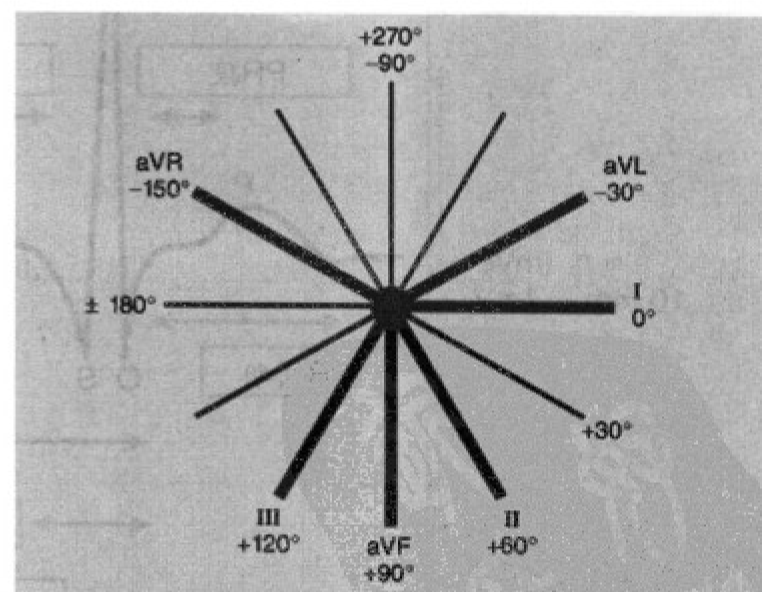


图 50-2 由额面心电图绘制的六轴参照系统。通常以导联I正极为 0°,负极为 ± 180°;aVF 正极为 +90°,负极为 +270°或 -90°;aVR 正极为 +210°或 -150°;aVL 正极为 +330°或 -30°。如经任何一导联轴中心作垂线,则任何电动力(向量)如指向电场负半侧,将记录到向下的转折。(仿 Goldschlager N, Goldman MJ. Principles of Clinical Electrocardiograhy. 13th ed. Norwalk: CT, Appleton & Lange, 1989. The McGraw-Hill Cos. ,Inc.)

±20 mV。这个除极期称为 0 期，反映钠依托性快内向电流（fast inward current），是工作心肌细胞和 Purkinje 纤维的特点。心室细胞极除最大速度为 200V/s，心房细胞为 100～200V/s。窦房结和房室结中起搏细胞是通过钙依托性慢内向电流除极的。在某些异常情况下（如缺血时），快内向钠电流受到抑制的细胞，改由慢内向钙电流除极。

除极后，电位逐渐恢复到静息电位。这段复极过程称为 1 期：最初细胞内电位迅速恢复到 0 mV，主要是由于钠通道的关闭；2 期是由于钙徐缓进入细胞产生的高坪；3 期是细胞内电位恢复静息水平，为钾被挤出细胞所致。到 3 期末，重新建立起正常静息电位，多出的钠和不足的钾离子由钠泵（sodium pump）矫正。钙依托性细胞如窦房结和房室结细胞，复极期划分不很清晰。

心房肌细胞所有 0 期电位的综合，在体表心电图上即记录为 P 波。2 期相当于 PR 段，在 P 波之后。3 期相当于 T_a 波（心房复极波）。心室肌细胞 0 期电位的综合即体表心电图上记录的 QRS 波。2 期相当于 ST 段，3 期相当于 T 波。

兴奋和阈电位

当一个刺激使跨膜电位减至阈电位（心房和心室肌细胞约 -60 mV，窦房和房室结细胞约 -40 mV）时，心脏细胞就被动兴奋。当静息电位增至阈电位水平时，较弱的刺激就能激起反应。反之，如果静息电位降至阈电位以下，则需较强刺激才能产生反应。

不应性

心肌细胞和组织的不应期（refractory period）包含绝对不应期和相对不应期，前者任何强度刺激都不能激起反应，后者只有强刺激才能激起反应。相对不应期约自膜电位到达阈电位时开始，而于 3 期即将结束之前终止。此后为一超常兴奋期（supernormal excitability），此时较弱刺激亦可激起反应。

能使动作电位时间发生改变的因素，一般也能改变不应期时间。在某些情况下（如缺血，血钾增高，应用某些抗心律失常药等），不应期所需时间可能超

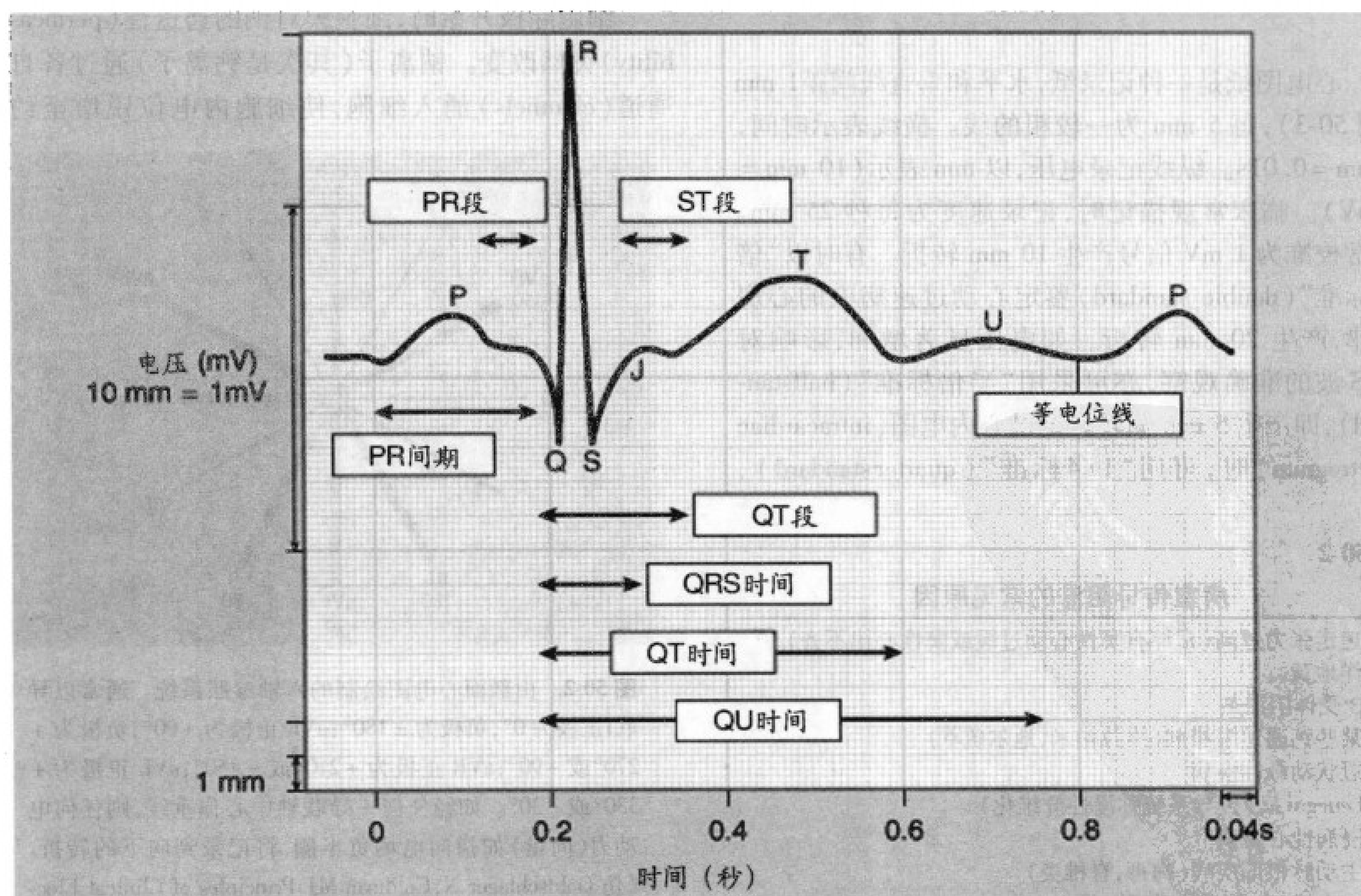


图 50-3 心电图坐标纸和正常复波、间期、节段的图解。（仿 Goldschlager N, Goldman MJ. Principles of Clinical Electrocardiography. 13th ed. Norwalk: CT, Appleton & Lange, 1989. The McGraw-Hill Cos., Inc.）

过动作电位时间。

传导速度

电冲动通过心脏的速度决定于传导系统和心肌不同部位的固有特性,包括肌细胞大小、形态和方向,以及结缔组织的存在和类型。动作电位(action potentials)在细胞间传导,是通过特异化细胞通道或缝隙连接(gap junction)传导的。传导速度最快的是 His 束和 Purkinje 系统(约 2 m/s),最慢是窦房结和房室结(0.01 ~0.02 m/s)。心房和心室肌传导速度约为 1 m/s。

正常心电图

正常复波

P 波是心房除极产生的转折,正常长度在 0.12 秒以下,额面为向左向下(图 50-3)。P 波异常延长表明房内传导迟延。QRS 复波是心室除极波,Q 波是心室除极开始产生的最初负转折,R 波是心室除极最先出现的正转折,S 波是心室除极的负转折,出现在第 1 个正波(R 波)之后。QS 波是指未返回基线的负转折。R′波是在S波之后出现的第2个正转折,继R′

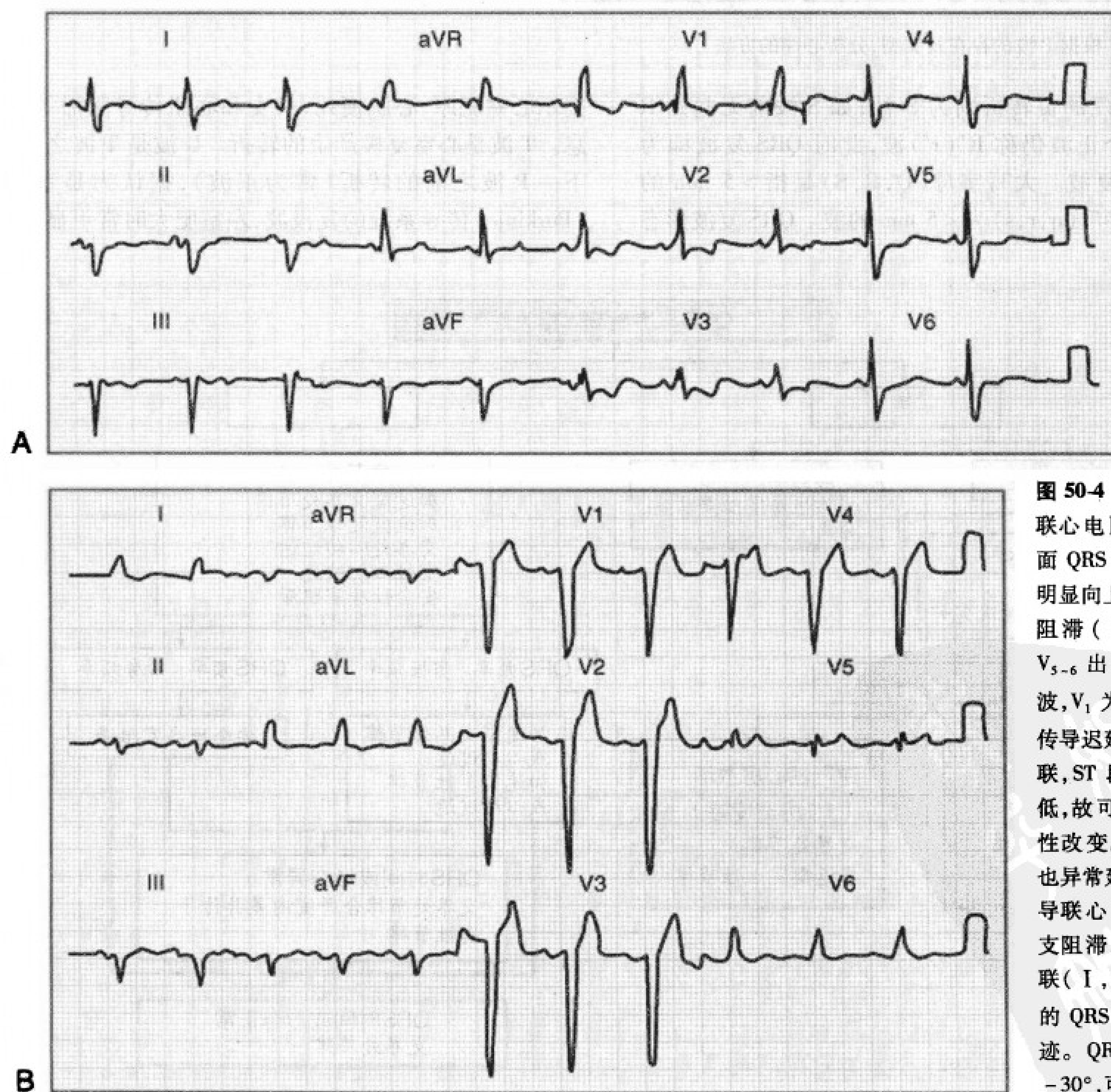


图 50-4 A,12 导联心电图,显示额面 QRS 平均电轴明显向上和右束支阻滞(Ⅰ,aVL 和 V_{5-6} 出现宽深 S 波,V_1 为 rSR′波)。传导迟延区上的导联,ST 段下斜、压低,故可能为继发性改变。QU 间期也异常延长。B,12 导联心电图,左束支阻滞,左室上导联(Ⅰ,aVL,V_{5-6})的 QRS 复波有切迹。QRS 电轴约 -30°,可能为左束支阻滞所致。

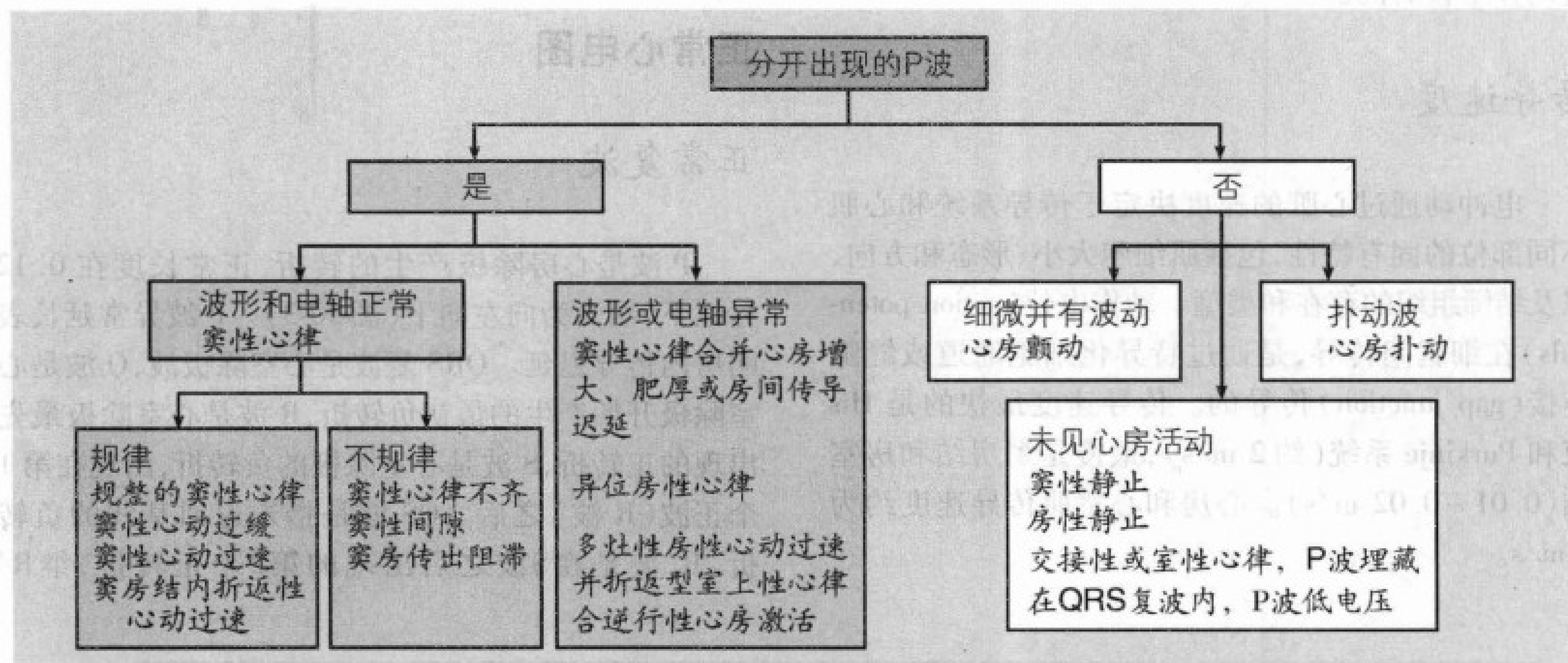


图 50-5　根据 P 波的存在及类型，分析心律的方法。

波之后出现的负转折则为 S′波；如 S 波前无起始 R 波，第 2 个正波仍称 R′(r′)波，此时 QRS 复波即为 Rr′(rR′)复波。大写字母(Q,R,S)是指 >5 mm 的波，小写字母(q,r,s)为 <5 mm 的波。QRS 复波形态提示心室肥厚、心肌梗死、束支和心肌传导阻滞等信息。T 波是心室复极产生的转折。U 波是 T 波之后、下一 P 波之前的转折（常为正波），据认为是室内(Purkinje)传导系统的复极波，左室肥大时常更显著。

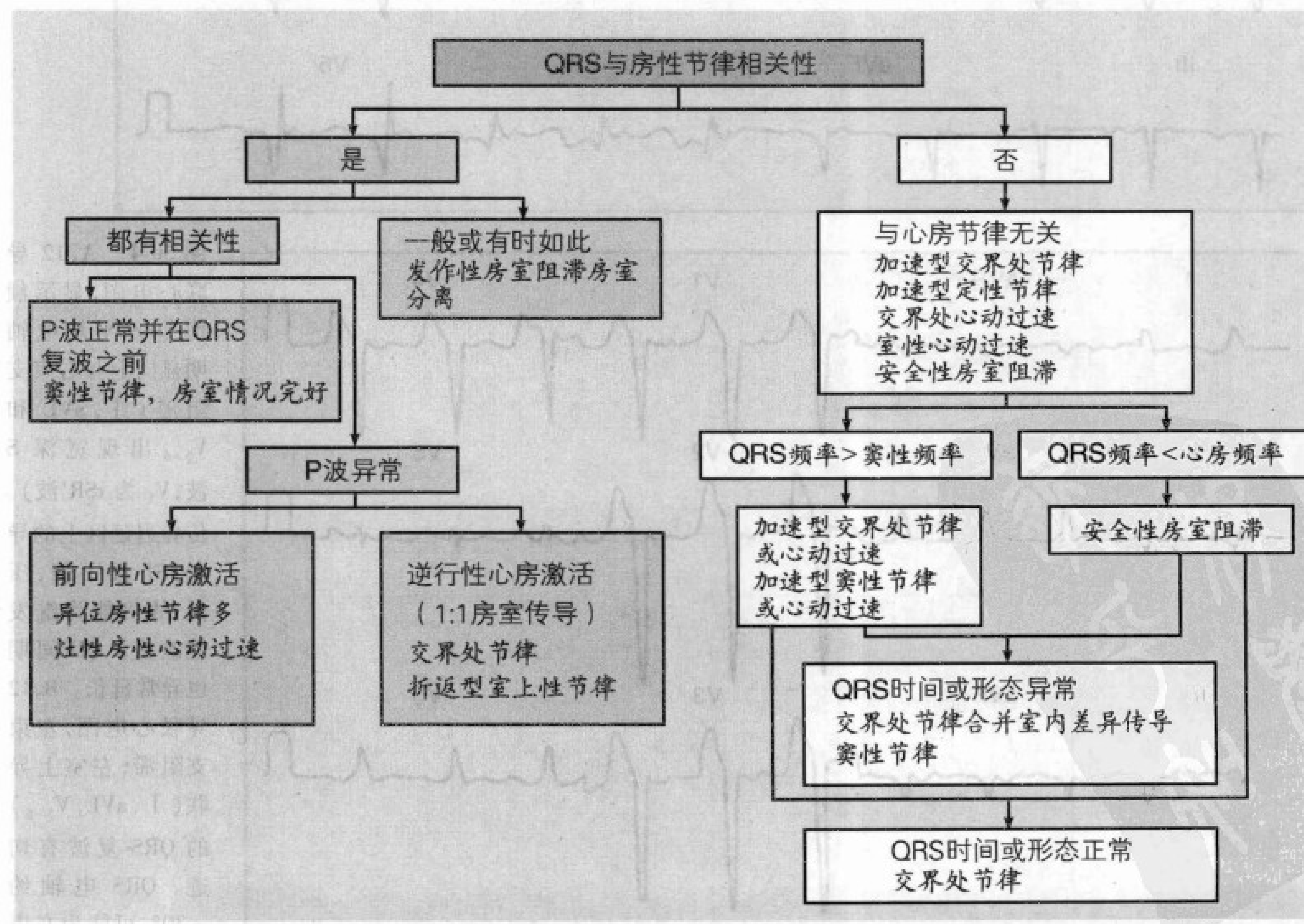


图 50-6　根据 P 波与 QRS 波关系分析心电图节律的方法。

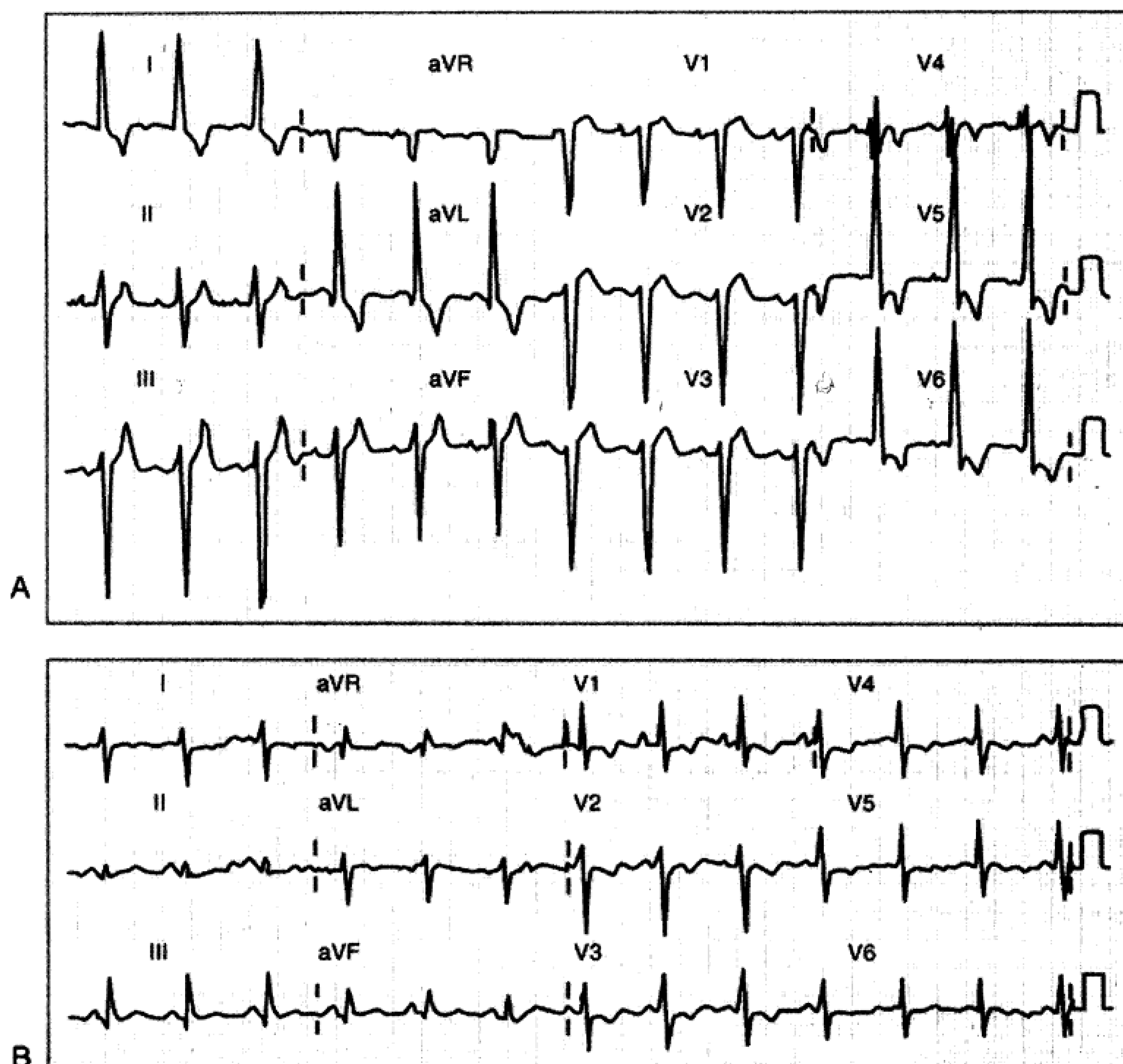


图 50-7 A,12导联心电图,显示左室肥厚,QRS额面平均电轴左偏至约-40°,V_{1-3}导联J点反ST段抬高,左室导联ST-T波压低下斜。P波增宽而有切迹,符合左房肥厚,为左室肥厚时常见伴随现象。B,12导联心电图,显示右室肥厚,QRS额面平均电轴右偏至>120°,右室导联ST-T波压低下斜。Ⅱ和V_1中P波高耸(Ⅱ中>2.5 mm),符合右房增大。

某些情况下如血钾和血镁过低时的U波,据信是振荡膜电位(oscillatory membranepotential)形成的,是为**后去极化**(afterdepolarization)。负U波以V_{4-6}导联上最为典型,可见于急性心肌梗死(不敏感,但对冠脉左前降支则不失为一相对特异标志)和任何病因性左室肥大时。

正常间期

RR间期是连续两个R波的时间。如心室律规整,RR间期的秒数(常为分数)除以60(s)即为每分钟心率。如心室律不整,则须计算一定秒数中的R波数,再转化为每分钟次数。**PP间期**是连续两个P波时间。在规整的窦性心律时,PP间期和RR间期相同。如心室节律不齐,或房室节律规整但又各自速率不同,则在同处测量的两个连续P波的PP间期,可按心室率同样方法。**PR间期**测定房室传导时间,包括心房除极、房室结中正常传导迟延(约0.07s)、冲动经His束和束支传导直至心室除极开始等所需时间。正常PR间期是0.12~0.20s,与心率及自主神经张力优势有关(表50-2)。

QRS间期代表心室除极时间。正常上限为0.11s。束支或心肌组织中传导阻滞,将使QRS间期

延长。如某一束支传导阻滞，将出现右或左束支阻滞的特异性心电图形（表 50-3，图 50-4）。

QT 间期是电收缩时间，随心率和自主神经系统输入而异。包括反映钙平衡的 QT 段，QT 段延长提示血钙减低，QT 段缩短则提示血钙增高。**QU 间期**为心室复极全部时间，包括 Purkinje 纤维的复极时间，即以 QU 间期代替 QT 间期的测定。QT 间期异常延长，对缺血、晕厥、室性心律失常、钾镁代谢失衡等病人，是有临床意义的。

正常节段和交界处

PR 段是从 P 波结束至 QRS 复波开始的时间，正常在等电位线上，但心室肥大和慢性肺病时则常压低。PR 段压低影响可以延续到以后的 ST 段，很像 ST 段本身的压低。**J 交接点**指 QRS 复波结束和 ST 段开始的点，心率快和血钾减低时可能不易确定。此时它相对于等电轴而言可能压低也可能增高。

ST 段始于 J 点止于 T 波起始处。此段常在等电线上，但在心前导联上可有 $-0.5\sim+2$ mm 的差异，应与 T 波结束、P 波开始间即 TP 段基线比较，考虑抬高还是压低。急性心肌缺血（梗死）和心包炎时，ST 段异常诊断意义殊大。**TP 段**是指 T 波结束到下一 P 波开始的节段，正常心率时常为等电位性。心率过快时，P 波侵占 T 波，TP 段消失。

表 50-3

束支阻滞型的某些原因

临床表现正常的人
Lenegre 病（特发性传导组织纤维化）
Lev 病（心支架钙化）
心肌病
  扩张型
  肥厚型（向心性或非对称性）
  浸润型
    肿瘤
    Chagas 病
    黏液水肿
    淀粉样变性
缺血性心脏病
  急性心肌梗死
  陈旧性心肌梗死
  无心肌梗死的冠状动脉病变
主动脉瓣狭窄
感染性心内膜炎，传导系统脓肿
心脏外伤
血钾过高
心室肥大
心率过快
大块性肺栓塞

除常规 12 导联心电图外，还可在运动或药物应激试验下描记以证实心肌缺血；追查心律失常和缺血性 ST 段改变可作动态监护；安装心脏起搏器和频发心律失常者则可通过电话进行监护（transtelephonic monitoring）。更新的心电图技术如体表标测图（body surface mapping）和信号平均心电图（signal-averaged electrocardiography）亦已应用，前者是以瞬间除极和复极标图，后者是将 QRS 波过滤，检索异常低电压的终末电位，以预测心律失常事件的发生风险（第 58 章）。计算机化心电图解释的应用，虽能迅速开展初步筛检，在某些临床情况下可能是有用的，但要对心电图作出精确解释，医生本人通读心电图记录仍不可少。

心电图分析步骤

鉴定心房节律，测定心房频率（图 50-5）。确定频率可以说明房性节律如心动过缓（频率 <50/min）、正常（频率 60 ~ 100/min）或心动过速（频率 >100/min）。如心房和心室频率不同，就须分别测定二者的频率。确定频率是否规律。节律不规整，要进一步说明是完全不规律（如心房颤动时的“绝对”不规律）还是规律中伴有不规律期（如房性二联律时的“规律性”不规律）。

确定P波电轴、时间和波形，以了解房性节律源

表 50-4

心电图诊断心室肥厚的敏感性与特异性

心电图指标	敏感性（%）	特异性（%）
左室肥厚		
$RaVL+SV_3>25$ mm（男）或		
$RaVL+SV_3>20$ mm（女）	42	95
SV_1+RV_5 或 $RV_6>35$ mm	29	93
RV_5 或 $RV_6>25$ mm	19	97
$RaVL>11$ mm	18	97
右室肥厚		
肢导 I 中 P 波 ≤0.2 mV	40	98
心前导联 V_1 中 $R/S>1$	28	99
$RV_1>0.7$ mV	30	97
$SV_1<0.2$ mV	22	100
V_5 或 V_6 中 $R/S<1.0$	10	100
V_1 QR 波	—	100
其他指标		
QRS 电轴 > +90°	16	100
Ⅱ、Ⅲ、aVF、V_1 或 V_2 中 P 波振幅 > 0.25 mV	22	99

自何处,是前向性还是后向性除极。如房性节律是窦性,则由P波形态和时间可以提示是否有心房增大或者肥大(图50-6)。

确定心室频率及规律与否。是否伴有房性节律及其与室性节律的关系。每个QRS复波前都有一个P波吗?P波是在QRS复波之前还是之后?PR间期多少?是固定还是改变?

确定QRS电轴和时间,描述QRS波形、QRS复波时间、形态和电轴,有助于确定室性节律源出何处。源出心室以上的节律,一般利用正常Purkinje系统以激活心室肌,故如无束支阻滞存在,QRS复波窄,波形正常。但起源于心室组织的QRS复波则宽而畸形。如心室是以正常His-Purkinje通路除极,则由QRS形态(包括电压)、时间和电轴可以提示左(右)心室肥大的存在(表50-4,图50-7)。

最后,还要以现在心电图与过去心电图比较。

推荐阅读

Ganz LI. Approach to the patient with asymptomatic electrocardiographic abnormalies. In Braunwald F, Goldman L(eds). Promary Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2001.
无症状心电图异常病人的分析(皆附实例)。

Surawicz B, Knilanas TK. Chou's Electrocardiogram in Clinical Practice. Philadelphia: Saunders, 2001.
《周氏临床实用心电图学》,一部简明教科书。

Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J, Med, 2003, 348: 933 - 940.
心电图在急性心肌梗死的诊断、治疗选择和预后中的意义(文献综述)。

(王贤才,郭累甫,任雨笙 译;曾汉英,严丽洁,游亚东 校)

第 51 章

超声心动图

Anthony N. DeMaria

超声心动图(echocardiography)是一种非介入性检查技术,以声能产生的影像记录,检查心脏解剖和功能。虽然在上世纪 70 年代初超声心动图是作为一维检查技术推出的,现已发展为二维甚至三维影像技术,利用多普勒原理,还能由血液速度测定提供血流动力学数据。心脏超声波仪(cardiac ultrasonography)是目前用于瓣膜、心包和先天性心脏病以及心脏肿块的主要评估工具。在评估左室(LV)结构和作功能力、检查心肌梗死和诊断冠状动脉疾病上,也有肯定价值。

物理学原理

声能通过介质时产生一系列交替性压缩和稀疏的正弦周期。频率超过可听范围 20 000 周/秒的声音称为**超声**(ultrasound),当它以声束运动时,服从反射(reflection)和折射(refraction)规律。引导入胸,指向心脏时,声束以直线行进,直至到达声阻不同结构(如血液和组织)间的边界。在此部分能量被反射或折射,其余已被削弱的信号向远端传递。心脏影像就是由反射能即回声构成的。

实际操作时,超声信号是由一只手持换能器产生和接收的,并把电能转换为机械(声)能,或把声能转换为电能。换能器的核心部件是压电晶体(piezoelectric crystal),其电离结构接触电流时即变形以产生声波。同一晶体还被反射声波变形而产生电信号。超声心动影像和记录是以显示个别心脏结构与换能器之间距离的形式构建的。具体说来,器材内电子线路是测定声束经换能器至一给定结构再返回的通过时间,再以软组织中声速 1540 m/s① 由通过时间计算距离。然后把该结构按计算到的距离,显示在影像上。由于探查声束可以高达 1000 m/s 速度反复通过,故结构运动亦可根据对换能器相对位置的改变而获悉。

最早的回声图是用一条声束记录心脏一小区的结构和运动,即所谓 M 型超声心动图机。以后以多条超声束联合产生心脏解剖的楔形层面影像,是为二维超声心动图机。在空间定向上,二维机进步是明显的,但其典型帧频(20～30/min)的时间分辨度不如 M 型。超声换能器小型化,可以组合到常规胃镜中,完成经食管超声心动描记,或装人心导管,取得血管内超声影像。经食管超声心动检查对心脏后面的结构如左心耳,意义尤大;不能经胸进行检查的病人,亦可由此获得高分辨度影像。超声心动描记还可与运动或药物应激结合,检查冠状动脉病,最近加用对比剂,还可提高对心内膜的界定,检查心肌灌注情况。

血细胞反射的声能,其振幅不能以常规方法测到。因此描记血流要利用多普勒原理。具体说来,一个声波信号被运动中血细胞反射时,信号的频率就会改变(多普勒频移,Doppler shift)。由此产生的频移,是由相对于换能器的血流方向和速度决定的。频移信号可以单一范围选择点循声束记录(脉冲多普勒),亦可记录所有复合点(连续波多普勒),而以速度对应时间的图示法显示出来(光谱多普勒)。脉冲多普勒能对速度和湍流进行局限性评估,但不能记录一种称为重合混淆(aliasing)的人为误差所致高速。连续波多普勒不能为血流定位,但能精密测定受扰血流产生的高速。流速和方向还可以多声束多点探测方法,而以彩色信号附加在常规黑白组织影像上(彩色多普勒血流成像)。由于流速与通过任何孔隙的压力阶差相关,因此可以利用简化的 Bernolli 公式由中心循环内流速计算压力。

有几项技术因素,对认识超声心动仪临床应用时的局限性甚为重要。空气和骨阻碍超声传送,而要得

①原文如此,似误。20℃时声波在空气中的速度是 344 m/s。 ——译者

到优质影像,超声束必须完全进入心脏结构。因此对某些病人如严重肺病和高度肥胖患者来说,超声心动检查可能受限甚至无法进行。再者,不是与声束垂直的结构,未必能反射足够能量以供描记,此即所谓退出(dropout)现象。还可发生背景噪音太大以及成像束由换能器发出时宽度增加等人为误差。就多普勒描记而言,速度是很具体的向量,有大小,有方向,声束必须与血流方向平行或在20度范围内,才能准确记录速度。

超声心动影像和测量

常规二维超声心动检查是在换能器不同取向下,由多个常规方位获得的楔形扇面影像。多普勒记录虽可在任何方位进行,但仍以多普勒束与血流方向平行时价值最大(如流经二尖瓣和主动脉瓣的血流,由心尖方向探查最佳)。

从超声心动记录上,可以从事各种测定。由于影像是层面的,因此任何方位都未必能反映整体情况。退出区则会使根据心腔整个周长所作测定项目受到限制。因此通常仍以简单的一维测量为主,如左室径(LV dimension),左室壁厚度,左房径等。但利用各种计算方法,假定左室几何图形,计算左室容积和射血分数一般还是可能的,与由其他方法如血管造影所得结果甚为符合。

超声心动检查可以提供很多血流动力学参数。像流经瓣口的血流量,就可由超声心动影像得来的瓣口截面,乘以脉冲多普勒测得的流速而计算到。通过任何瓣膜以及在升主动脉和肺动脉中的血流,都可以此法计算。血流定量计算可用于心搏量和心排出量的测算。正常人经二尖瓣进入左心室的血量(LV流入量)与左心室经主动脉瓣的排出量(LV流出量)是相等的。如有孤立性二尖瓣或主动脉瓣关闭不全,进出心室的血流量均将增多,流入和流出量之差,即为关闭不全的反流量。以连续性方程计算瓣膜面积,方法亦与此相似。连续性方程(continuity equation)依据的原理是:狭窄瓣膜近端的血流量等于流经瓣口的量。由于面积和流速可由瓣口近端测定,流速能由瓣口测定,因此就能由连续性方程求得瓣口面积。由脉冲多普勒测得的经二尖瓣左室充盈量,可以提供舒张期功能障碍的证据,即早期或心房流速明显增加及早期减速速率的改变。速度减低及舒张早期减速证明舒张障碍,而舒张早期流速增加、减速加快,表明僵硬性增加,为限制型充盈改变。测算任何瓣口是否有压力阶差存在,可用简化 Bernoulli 公式,即 $4\times(\text{最高流速})^2$。测定压力阶差,不但能对瓣膜狭窄作出定量估计,还能由三尖瓣、二尖瓣和主动脉瓣反向喷射,分别评估肺动脉、左心房和左心室压力。彩色流量记录能对瓣膜反流程度提供定性和定量证据。

表 51-1

适用超声心动检查的体征和症状

心脏杂音(不是功能性的)
呼吸急促
水肿
体循环栓子
心电图异常(疑有陈旧性心肌梗死或心包炎)
可能为心源性的原因不明的晕厥
胸片上心脏大小异常
胸痛

表 51-2

适用超声心动检查的病变

病变	用途
瓣膜狭窄 瓣膜关闭不全 感染性心内膜炎 二尖瓣脱垂 人工瓣膜	用于诊断,或用于血流动力学改变及心室功能的检查
心肌缺血 心肌梗死	检查是否存在、部位及并发症
慢性冠状动脉疾病	左室功能异常的评估
心衰	确定病因及心室功能
心包疾病 心脏肿物 大血管异常 肺部疾病	鉴定和随访
高血压	如左室功能影响决策
心律失常	如疑有心脏病

临床应用

超声心动描记可用于以下情况的检查:病人心脏有杂音,而该杂音可能提示某一重要心脏情况;原因不明性呼吸困难或水肿;追查体循环栓子的可能来源;可能提示陈旧性心肌梗死或心包炎的异常心电图表现,可能为心源性的原因不明的晕厥等,有时还可用于胸痛病人的检查(表51-1)。此外,对心脏瓣膜、心肌、心包和大血管的各种可疑特异性病变的检查,也很实用(表51-2)。

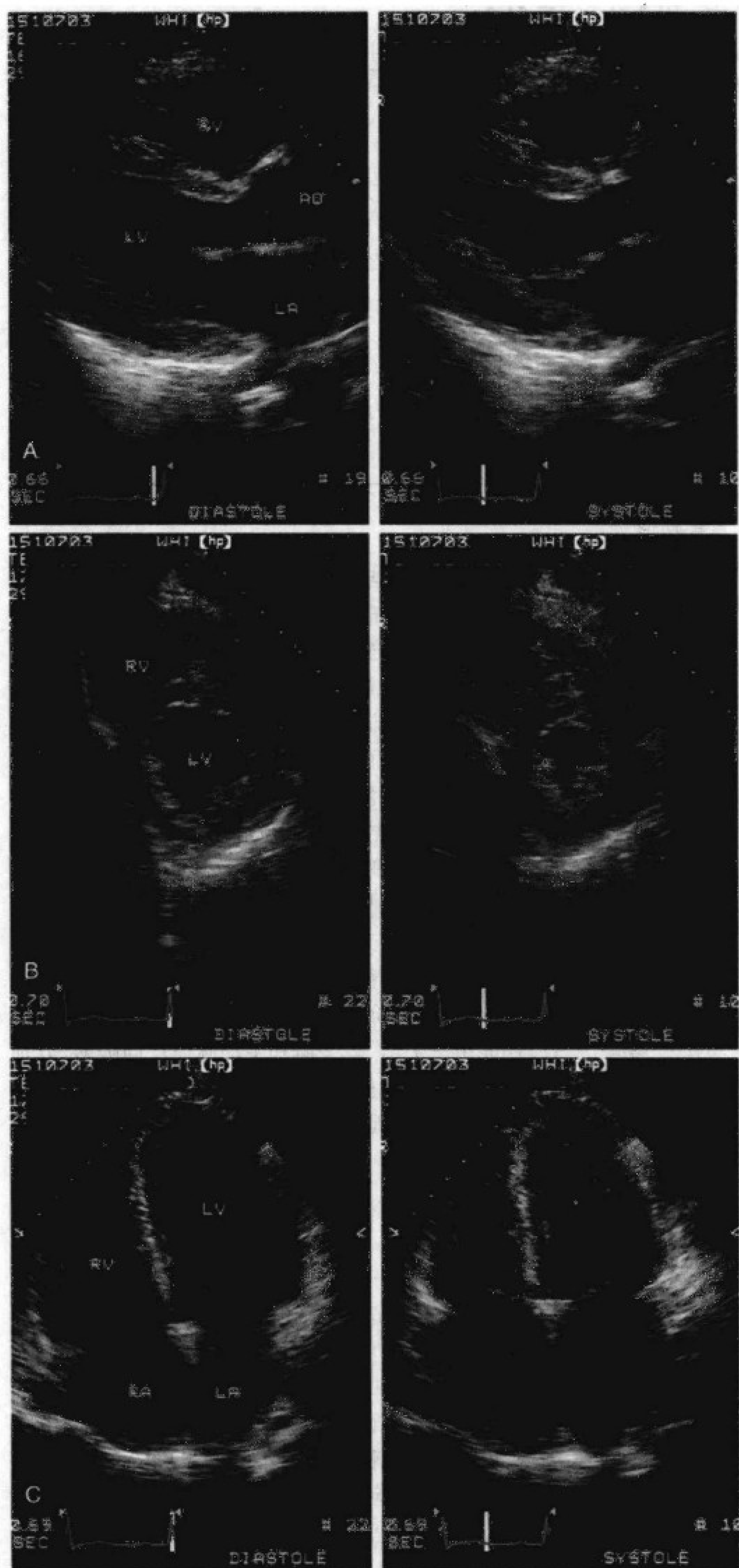


图 51-1 正常经胸二维超声心动图的收缩期和舒张期。A,换能器在左侧胸骨旁处,可以获得与左室长轴平行的影像。这份长轴描记从左肩看左室为椭圆形,心尖向左,心底在右。B,换能器在左侧胸骨旁,得到左室的垂位(短轴)像。短轴观左室显示为一环形截面。C,换能器在心尖搏动处,可见所有 4 个心腔以及二尖瓣和三尖瓣周边的影像(4 腔观)。DIASTOLE = 舒张; SYSTOLE = 收缩; sec = 秒。

心脏瓣膜病

狭窄

在心脏瓣膜病的揭示和定量检查上,超声心动图的作用是无与伦比的(第72章)。正常瓣叶可由超声心动图充分显示,为一移动的薄结构,向它开放的心腔或大血管移动。多普勒检查正常瓣膜,前向血流最大流速不超过1.7 m/s,无反流征象。收缩期血流通过半月瓣呈现进行性起伏,而通过房室瓣则表现为双峰型,高速血流出现在舒张早期瓣膜开放和紧依下次收缩前的心房收缩后。

瓣膜狭窄在超声心动图上都能充分显示(图51-1),表现为明显增厚和开放漂移度的明显减低。常能见到提示钙化的高强度超声心动信号。二尖瓣口的二维超声心动影像立时可取,从这些结构得出的面积,对二尖瓣狭窄时瓣膜面积的估计,与由心导管检查和手术时获得的数据相关性很高。但是经胸超声心动描记对主动脉瓣叶开口常难以确定,主动脉瓣狭窄程度也不能由超声影像作出精密测定。对主动脉瓣狭窄的定量检查,主要依赖多普勒测定。经主动脉瓣高峰和平均压差,利用简化Bernoulli公式,很快即可由经瓣膜最大多普勒流速得出。二尖瓣狭窄程度亦可以类似多普勒法求得,但是高峰压差对二尖瓣梗阻程度测定的生理学意义,不如主动脉瓣梗阻时。评估二尖瓣狭窄还有一种方法,即以多普勒测定舒张早期经瓣流速的减低,计算按多普勒速度降至压力当量一半的时间即压力半衰期(pressure half-time)。三尖瓣和肺动脉瓣狭窄虽较少见,也可以同样技术进行定量评估。

由于超声心动检查时瓣膜狭窄评估的准确度极高,因此现在认为心导管检查一般已无必要,而应只限于超声检查不满意的病人,超声心动检查数据与病人症状及体征不符,以及需了解冠状动脉解剖等情况时。

关闭不全

在瓣膜关闭不全的情况下,解剖和功能常不一致(第72章)。解剖不正常的瓣膜,未必有反流,而外观正常的瓣膜,却可能伴有重度反流。因此二维超声影像在确定瓣膜反流的具体病因上价值最大,而多普勒技术则主要用于这些异常的发现和定量评估。超声心动影像还能提供左室或左房容量负荷过重的证据。能由超声心动图确定的二尖瓣关闭不全病因中,二尖瓣脱垂和腱索撕裂意义尤大。二尖瓣脱垂即二尖瓣叶收缩期在瓣环后向上(下)移位进入左心房,一般是在收缩中期,以超声心动描记诊断最佳。伴随异常还有瓣膜增厚和冗余,瓣环扩张,可能还有主动脉延伸。虽然最初认为此症极为常见,但对胸骨旁长轴影像提出严格诊断条件后,已对其患病率重新作出估计。腱索撕裂时,二尖瓣器的连枷部一般都能看到,反流量甚大。现在认为,由于二尖瓣修复术(第72章)的改进,发现这些解剖损害对早期治疗是有较大意义的。

应用彩色流量多普勒,很易由血液自受累瓣膜反流至其接受心腔而发现关闭不全(彩页2图51-2,图72-2)。反流亦可见于正常人,以三尖瓣和肺动脉瓣处最为常见,正常主动脉瓣及二尖瓣则罕有之。瓣膜关闭不全的定量评估有以下4项基本途径:(1)通过容积计算,确定左室流入和流出量的不同;(2)主动脉瓣关闭不全时,从降主动脉中发现反流,二尖瓣关闭不全时反流到肺静脉;(3)彩色多普勒成像检测反流量的大小;(4)由容积计算或分析反流瓣叶近端的会聚信号,以推导反流速度、容量和瓣口有效面积。反流速度减低对关闭不全的定量可能也极重要,特别是对主动脉瓣而言。但是这些方法测定都不准确,还有混乱变数的影响,使其临床意义受到限制。因此超声心动图对瓣膜关闭不全的定量评估,不像对瓣膜狭窄那样准确,最好是分析所有可能指标,得出综合结论。

人工心瓣膜的非介入性检查,很久以来就是困难重重。制造人工瓣膜的异物,会造成反射误差,超声信号大为削弱,使得超声影像难以分析。二维超声心动影像的最大价值是确定人工瓣膜是否安置正确,显示阻塞体装置(occluder device)的自由运动,没有外部肿物如血栓、赘生物等。多普勒是以超声检查人工瓣膜的主要方式,可以提供有关跨瓣速度、压力阶差以及是否存在瓣膜关闭不全等资料。由于人工误差,为了对人工瓣膜(特别是安装在二尖瓣处的)进行充分检查,可能需经食管进行超声心动描记(TEE)。

感染性心内膜炎

超声心动图已成为感染性心内膜炎病人诊断和评估血流动力学影响、并发症、预后以及是否需要手

术的重要项目(第 310 章)。感染性心内膜炎在超声心动图上的特征就是赘生物(图 72-4),80% 以上患者都能发现,为瓣膜的局灶性增厚而瓣叶运动不受限制。赘生物的存在,发生心衰、栓子和手术干预的需要均随之增高。在揭示感染性心内膜炎并发症如环周脓肿和瓣膜穿孔或撕裂上,超声心动图价值亦无可估量。检查心内膜炎特别是对并发症和人工瓣膜而言,经食管比经胸超声心动图更为准确。

缺血性心脏病

冠状动脉病已是心脏病的最常见病因,对此超声心动图的应用也正方兴未艾。虽然通过超声心动图不是都能看到冠状动脉,但仍能以其对左室作功能力的评估,而为冠心病提供重要信息。发现心肌局部协同失调(regional dyssynergy),对确定急性心肌梗死及其范围即有重大价值(第 69 章)。此外,心脏超声还是检查急性心肌梗死并发症如室间隔缺损、乳头肌破裂、假性动脉瘤和血栓等的首选方法。

活动平板(踏车运动)或正性肌力药(扩血管药)的药物应激等诱导的局部收缩性能失常,可用于冠状动脉疾病(CAD)生理意义的诊断与评估。确定 CAD,现知应激超声心动图比应激心电图为优,效果与放射性核素技术相似,且能提供预后信息(第 67 章)。

以心脏超声检查证实心脏运动缺失(akinetic)及减弱(hypokinetic)节段在小剂量肌力药如多巴酚丁胺(dobutamine)刺激下收缩增强情况,是可存活心肌的良好标志,特别是在大剂量刺激下出现复发性收缩功能失常时。

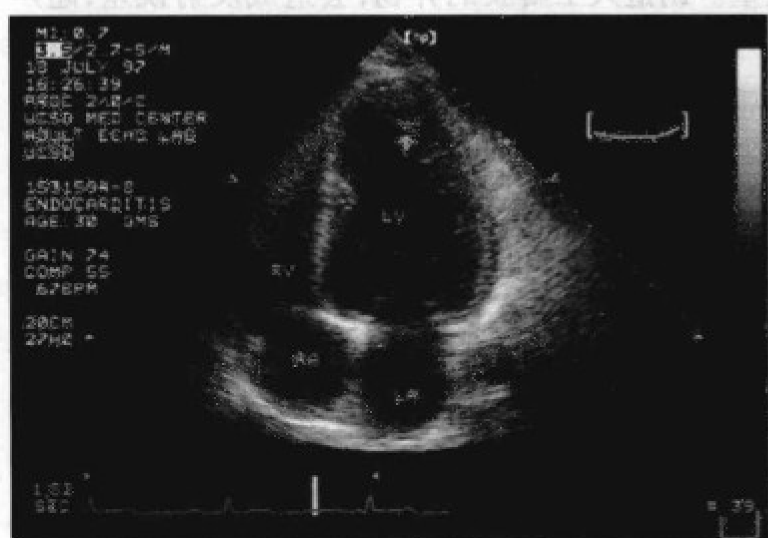


图 51-3 左心室扩张并有血块。一例扩张型心肌病患者的 4 腔超声心动图(心尖观)。左室增大呈球状,心尖有一血栓。LV = 左心室;LA = 左心房;RA = 右心房。

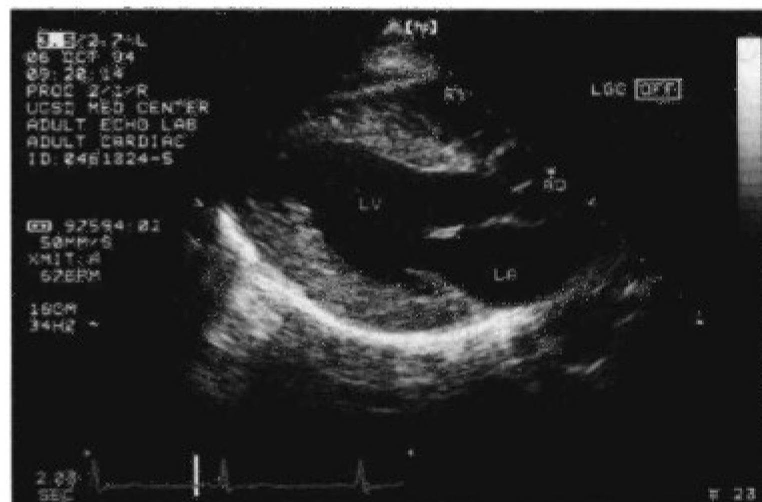


图 51-4 向心性肥厚。患者因系统性高血压而致向心性肥厚(胸骨旁长轴观)。右侧校准点距离为 10 mm,故间壁和后壁厚度皆为 13 mm。Ao = 主动脉。

心肌病

与其他心血管组织如冠状动脉及瓣膜无关的原发性心肌病(cardiomyopathy)有多种原因,但常为特发性,通常都是排除法诊断的。超声心动图是心肌病诊断的基石(第 73 章)。诊断之道首先是对病变作出病理生理分类,如扩张型(心肌细胞坏死、高度扩张、收缩功能失常)、肥厚型(室间壁过度增厚、梗死或非梗阻性)还是限制型(心壁广泛增厚、收缩及舒张障碍)。根据左室腔大小、室壁厚度和收缩功能等作出分类。扩张型心肌病(图 51-3)的特征是扩张、心壁厚度接近正常和运动功能全面减低。肥厚型心肌病可能是向心性肥大(图 51-4),或为非对称性间壁肥大(图 51-5)而收缩功能正常,惟因二尖瓣收缩

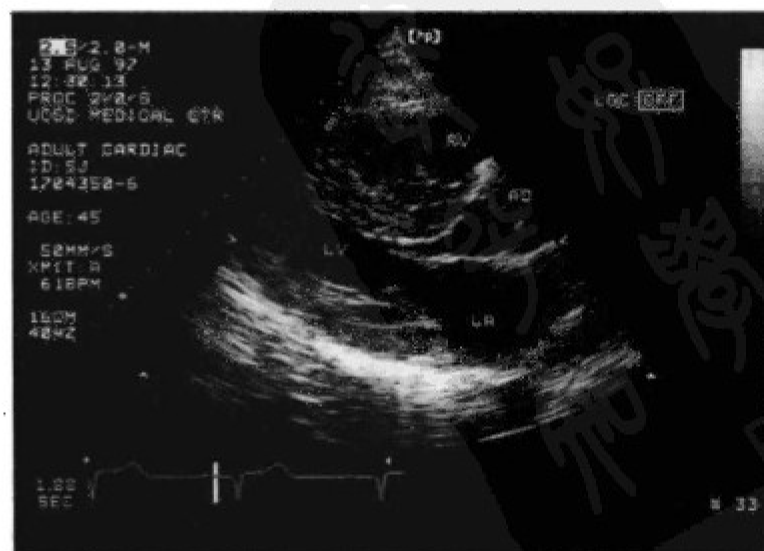


图 51-5 肥厚型心肌病。舒张期胸骨旁长轴观。注意室间壁厚度超逾后基底部左室壁一倍。

期前向运动而使左室流出道常被梗阻。限制型心肌病的特征是弥漫性心壁增厚、轻度广泛性运动功能减低和舒张功能障碍征象。与扩张型心肌病有关的病因如感染、炎症、毒素、胶原血管病和肌肉骨骼病等。肥厚型心肌病为家族性,限制型心肌病则与浸润性病变如淀粉样变性(amyloidosis)和血色病(hemochromatosis)等有关。几乎所有心肌病患者,都能由超声心动图确诊,并对病情轻重作出评估。但个别病例仍需作心导管或活检。

超声心动图对肥厚梗阻型心肌病的检查具有特别重要作用。由于非对称性间壁肥大和收缩期前向运动是本病的基本特征,以断层技术检查最佳,故超声心动图当为诊断的首选方式。有无二尖瓣关闭不全和肥厚程度,亦可澄清。此外,超声心动图还能发现动力性瓣下梗阻,利用Bernoulli公式还可对压力阶差作出定量分析。

先天性心脏病

先天性心脏病是心脏解剖的重要畸变(第65章)。超声心动图对这类病变的检查,价值殊大,以致心导管检查一般已无必要。根据调节带(moderator)的存在、肉柱较粗、漏斗部(动脉圆锥)和房室瓣位置更近心尖等特点,超声心动检查能把解剖学右心室与左室区分开。二叶主动脉瓣(bicuspid aortic valves)病人,超声心动图上很易发现卵圆形开口。房间隔缺损时右室增大,收缩时间壁反而向前运动。如无肺动脉高压,房间隔缺损的孔隙和分流皆可由二维超声心动图及彩色多普勒显影而窥悉。室间隔缺损时的主要表现分流,亦能为彩色多普勒发现。测定心腔大小和肺动脉压,能对这些病变进行综合评估。

心脏肿物

诊断和评估心脏肿块性损害如肿瘤和血块(图51-3),超声心动图是首选方法。心脏血块必须与超声的人工伪差鉴别,后者表现如不适当的运动、边界不清、不与心脏表面附着等。

心脏血栓可位于左房或左室。左房血块大多皆为心房颤动或二尖瓣病变所致,见于左心耳时,经胸超声心动检查不能充分见到。因此左房血块最好经食管作超声心动检查,如此尚可发现由于血流极度淤滞而发生的自动对比(spontaneous contrast)。与此相反,左室血栓则常为冠状动脉病变或心肌病所致,位于左室尖部,故经胸超声心动图甚易发现。心室运动异常的存在,也有助于这些损害与人工伪差的鉴别。超声心动图上如发现血栓大小和活动度增加,发生栓塞的风险似亦更大。

心脏肿瘤(第79章)不常见,可在心腔亦可在壁内。黏液瘤(myxoma)是心脏肿瘤中最常见的一种,75%以上病例皆在心房。左房黏液瘤常有一柄,活动明显,心脏舒张和收缩时,随之而进入和撤离二尖瓣口。心肌内肿瘤主要表现为室壁某区的局限性非对称性增厚。

心包病

心包炎时,超声心动图上常无任何可察觉病变,只在伴有积液时才能发现,此时可以立即在心外膜和心包之间,见到一个包围心脏的清晰的腔隙(第74章)。根据腔隙大小和右室与右房受压情况,一般可对心包积液的轻重作出评估。但对心包积液生理意义的最重要指标,是以多普勒检查证明吸气时经二尖瓣的血流速度减低25%以上。有时能从心包液中发现纤维蛋白丝、凝血块或肿瘤。超声心动描记确定最大积液部位,对心包穿刺放液的指导作用亦堪嘉许。

心包缩窄比心包积液少见,超声心动描记对此的诊断作用也较差。虽然有时也能发现心包增厚和钙化,但对本病的诊断仍不如CT准确。缩窄性心包炎时见到的主要改变是间壁运动不当(可能由于心脏运动受限),以及呼吸时经二尖瓣高峰流速相差20%以上。但像缩窄性心包炎的其他症候一样,这些改变亦可见于严重慢性阻塞性肺病时。

原因不明性心脏扩大

由胸部X线检查发现的原因不明性心脏扩大,

超声心动图是深入评估的首选方法(图51-6)。由此可以立即发现左室增大,伴有或未伴有右室增大,还能发现心包积液。在确定左、右心室增大病因上,超声心动图作用亦大。

超声心动图在临床综合征中的应用(表51-2)

通常是由于有符合心脏病的症状或体征而决定作超声心动图检查的。检查可能出于心血管病因的气短以及为心衰病人确定诊断、预后和最适治疗,超声心动图都是重要检查项目(第56章)。由于超声心动图能发现心瓣膜功能失调和心内分流,因此也是检查心杂音的重要项目。由于心脏超声检查能发现心内肿块和分流,因此也是检查栓子可能来源的主要方法。又因它能发现赘生物,因此超声心动图改变也是诊断心内膜炎的主要条件之一。

今后展望

技术上的很多进步,已使超声心动图在临床实践中的应用不断扩大。实时三维成像(real-time three-dimensional imaging)将使超声定量检查的准确性更为提高,还可用作其他检查如心导管时的导向。造影剂的应用也使诊断检查收益更大,可以此收集到心肌灌注方面的信息。也许最突出的成就是超声器材的小型化,促成手提式超声心图仪的推出,只相当于手提电脑(laptop computer)的大小。现在已用于重症监护室和急诊科室,检查心室和心瓣膜功能,实际上就是一个"超声听诊器",用以提高体检功效。

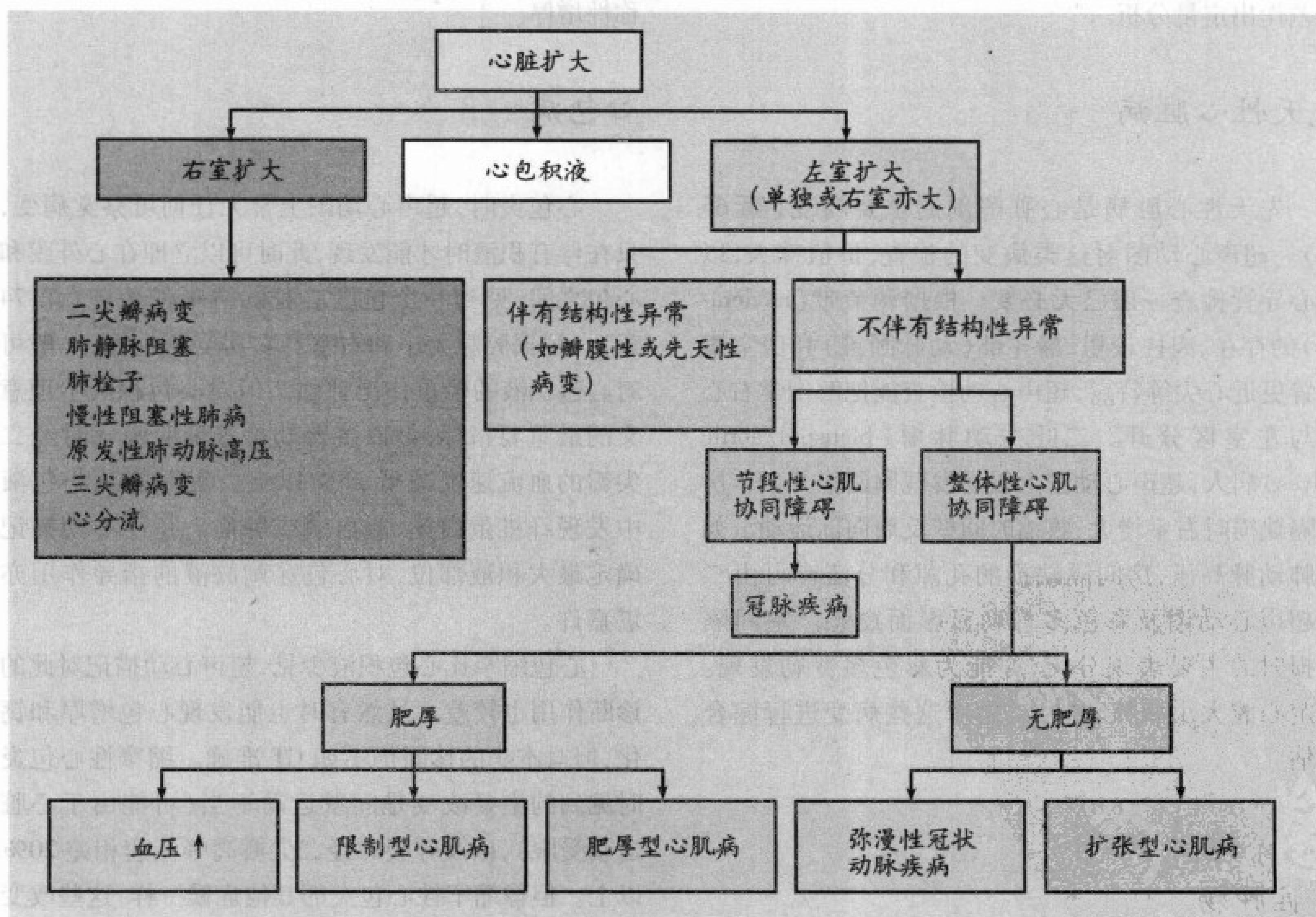


图51-6 心脏扩大的超声心动图诊断途径。对有心脏扩大证据的病人,起步检查应由超声确定扩大是否由于心包积液,只累及右室或左室,还是左右心室皆被累及。如为孤立性右室增大,则可能原因不胜枚举。如发现左室增大,则须进一步明确是否伴有结构性异常如瓣膜性或先天性心脏病变。如无解剖异常伴随,则发现节段性心肌运动失常即高度提示冠状动脉病变。如为广泛性整体性运动失常,则应由超声心动图鉴定心壁是否增厚。伴有心壁增厚的情况如限制型心肌病时的浸润性病变以及高血压或肥厚型心肌病时伴随的肥大。如左室扩大,全心运动失常而无肥厚性改变,则可能为扩张型心肌病或广泛性冠状动脉病变所致左室广泛性功能失常(有时称为缺血性心肌病)。

推荐阅读

ACC/AHA Practice Guidelines. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography: Executive Summary: A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). J Am Coll Cardiol, 29:862 - 879, 1997.
本文是美国心脏病学会和美国心脏病协会正式公布的超声心动图临床应用的指导原则。
Goudienens JS. Overview of stress echocardiography: Uses, advantages, and limitations. Prog Cardiovasc Dis, 2001, 43:315 - 334.
应激超声心动图的应用、优点和局限性(综述)。
Otto CM. The Practice of Clinical Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
简明教科书:《实用临床超声心动图检查》。

(王贤才,郭累甫,任雨笙 译;曾汉英,严丽洁,游亚东 校)

第 52 章

核心脏病学和计算机断层扫描

George A. Beller

核心脏病学

核心脏病学(nuclear cardiology)技术是利用放射性核素显影剂和γ照相机或正电子照相机及其配置的计算机处理,对心肌和心脏血池在应激和休息状况下进行的非介入性影像检查。所有这些检查技术,都是利用心肌或左右心室血池中汇集的放射性示踪剂形成影像。心肌灌注是心脏病学中最常用的一种核检查技术,常与运动或药物应激试验联合进行,以揭示相对灌注不足和灌注正常心肌区的血流差异。放射性核素血管造影,即在休息或运动高峰时,静脉注射以锝-99m(^{99m}Tc)标记的红细胞(或其他^{99m}Tc 标物),以测定左室射血分数(LVEF)和心壁局部运动情况,癌症病人化疗时,如所用药物潜含心脏毒性,常用这种技术监测左室整体功能改变。正电子发射体层摄影(PET)主要用于测定局部心肌代谢,以评估心肌生机,最常用的是以氟-18 标记的 2-脱氧葡萄糖(FDG)。

心肌灌注显像

显像剂

多年来以平面或单光子发射计算机断层摄影技术(SPECT)检测心肌灌注的最常用放射性核素,是生物学作用与钾相似的一价阳离子铊-201(^{201}Tl)。静脉注入^{201}Tl(常用量 2~3 mCi)后的初摄量,与局部心肌血流量和心肌对,^{201}Tl的摄取分数(extraction fraction)皆为正相关。摄取分数是示踪剂首次通过冠状动脉循环时心肌从血池中摄取该物能力的指数。正常情况下,^{201}Tl 的摄取分数约为 85%。在经过心肌的初期摄取后,心肌中的^{201}Tl,与由体循环区间再循环来的血池中的^{201}Tl,即不断进行交换。血液灌流情况正常的心肌,不断把^{201}Tl 冲刷而出,代之以循环中残余的^{201}Tl。这种持续交换过程,正是^{201}Tl"再分配"现象发生的基础,现界定其含义为初用示踪剂后 3~4 小时中,通过反复显像揭示的初始应激后缺损是完全还是部分可逆的(分辨度)。应激和延迟显像间未出现再分配现象,称为"持续性"(persistent)或"非可逆性"(non-reversible),最常见的原因就是心肌瘢痕。但是有些 4 小时的"非可逆性"缺损,在休息状态下再注 1 剂^{201}Tl,即有改善或竟消失,表明是缺血所致。

现在对疑为或已知冠心病(CHD)患者,做运动应激试验时,已更多选用^{99m}Tc 标记灌注剂代替原来的^{201}Tl(图 52-1)。各种^{99m}Tc 标示剂中,以^{99m}Tc-色他米拜(^{99m}Tc-sestamibi)和^{99m}Tc-替曲膦(^{99m}Tc-tetrofosmin)最为常用。^{99m}Tc-色他米拜为一异腈剂,用于心肌灌注显像,比^{201}Tl 具有更多优点。首先,^{99m}Tc 的 140 keV 光子能量峰值,对γ照相机成像更为合适,故其产生的影像质量比^{201}Tl 高。本品半衰期也短(6 小时),故剂量能比^{201}Tl 高出 10~15 倍,即在较短时间内提供优质影像。实验和临床研究都证明:心肌对^{99m}Tc-色他米拜的摄取,与心肌局部血流成正比,而且像^{201}Tl 一样,心肌对^{99m}Tc 摄取也在血流增多时到达高峰。

临床应用^{99m}Tc 灌注显影技术的主要优点是:它在揭示冠心病时的特异性已被证实,由于^{99m}Tc 的能量较高,可使衰减伪差减少,更易成像,以结合心电图,对整个心动周期中断层影像上的局部收缩期增厚情况作出评估。轻度非可逆性缺损是衰减伪差所致,属正常收缩期增厚,但如该区为心肌瘢痕,则将出现异常增厚。此外,应用门电路 SPECT 技术,^{99m}Tc 试剂还能同时测试左心室局部和整体功能。门电路 SPECT 成像能准确测定 LVEF 和舒张末期及收缩末期容积。

有些实验室采用双份同位素休息^{201}Tl/应激^{99m}Tc－色他米拜显像的方法，即休息时做^{201}Tl显像，随后立即以^{99m}Tc－色他米拜做应激期间显像。以应激^{99m}Tc－色他米拜影像上的灌注情况，与休息时的^{201}Tl基础影像比较，即能对可逆性作出评估。此法检查的主要优点是可使显像时间大为缩短。

冠心病的检查

应激和休息心肌灌注影像现在用于诊断冠心病和心肌梗死，评估预后和心肌生机（表52-1）。运动或药物应激^{201}Tl或^{99m}Tc－色他米拜SPECT显像检查胸痛病人，对冠心病的诊断敏感度达85%～90%。^{99m}Tc－色他米拜SPECT显像排除冠心病的敏感度为85%，如做门电路显像（gated imaging），还可达到90%。无论运动或药物SPECT^{201}Tl还是运动或药物SPECT^{99m}Tc灌注显像，敏感度和特异度都比单项运动心电图试验高。放射核素应激灌注显像技术比单独运动心电图检查，在以下方面价值尤为突出：(1)休息时心电图即有改变的病人，如左室肥大、洋地黄影响、Wolf-Parkinson-White综合征（预激综合征）、室内传导异常等情况时；(2)不能达到最大预期心率85%以上的病人。约40%ST段压低，冠心病可能性低至中度病人，没有冠心病证据（假阳性发现），加用应激灌注显像，就能把真阳性和运动性ST段压低的假阳性鉴别开来。以门电路SPECT上局部收缩期增厚或室 壁运动改变与单由灌注测定的结果进行比较，可以提高对左前降支近端狭窄和近端多支血管CHD的诊断。

药物应激显像

有些病人不能运动到要求的心率，达不到运动应激试验项目中的工作负荷。这些病人可以血管扩张药如双嘧达莫（dipyridamole）、腺苷（adenosine）或正性肌力药物如多巴酚丁胺（dobutamine）做药物应激试验，代替运动检查有生理意义的冠状动脉狭窄。扩血管灌注显像的基础，与冠状动脉储备的观点有关。在以血管扩张药静脉注射的方法使血流增加到最高程度时，狭窄动脉由于储备容量有限，血流增加量将远低于非狭窄的正常血管床，从而在正常和狭窄血管床间形成心肌灌注"相对"不均现象。因此如冠脉有具血流动力学意义的狭窄，血流储备容量减低，则在血管扩张高峰期注射^{201}Tl或^{99m}Tc－色他米拜，在示踪剂注射后迅速拍摄的应激后影像中，将有以缺损形式出现的示踪剂摄取不均现象。此法检查冠心病的

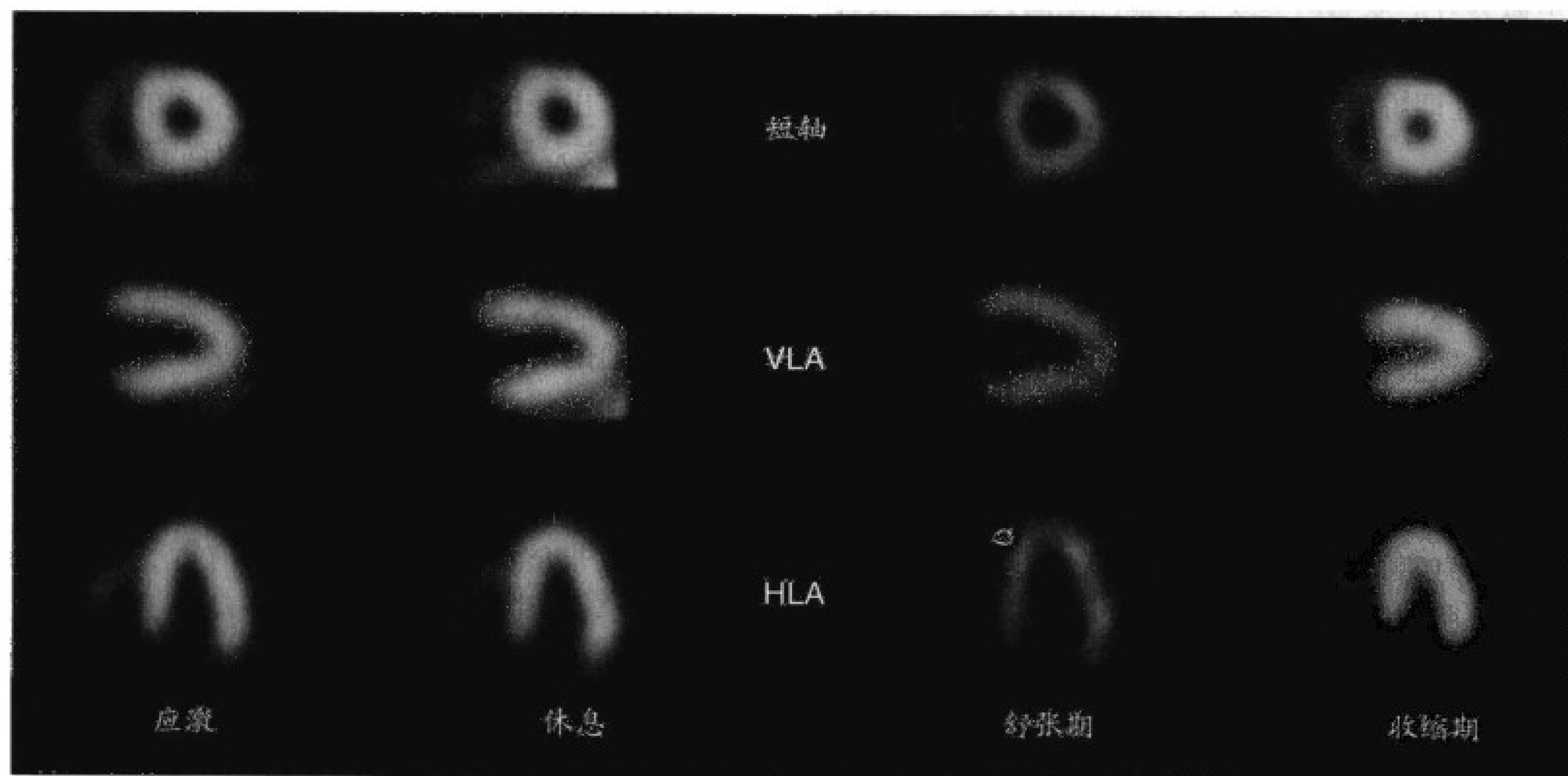


图52-1 一位病人的正常应激与休息SPECT检查（左二列），图示代表性短轴、垂轴（VLA）和水平长轴（HLA）影像。注意应激和休息时的断层影像上^{99m}Tc－色他米拜摄取皆甚均匀，说明局部心肌血流均匀。右二列是应激时获得的舒张末期影像，发现心肌各节段皆呈均匀性收缩期增厚。舒张期影像的左室腔容比收缩期为大，这与左室正常射血分数是符合的。收缩末期影像的"亮区"，与收缩期增厚度直接相关。

表 52-1

核素试验诊断缺血性心脏病

指征	试验	类别
1. 诊断已有症状和某些虽无症状，但心肌缺血风险甚高的病人	运动或药物性心肌灌注显影（包括 PET）*	Ⅰ
	运动 RNA	Ⅱa
2. 评估心室作功能力（休息或运动时）	RNA†	Ⅰ
	门电路色他米拜显像	Ⅱb
3. 为拟做再血管化手术的左室功能失常病人评估心肌活力	休息再分配 Tl-201 显像	Ⅰ
	应激－再分配－再注射 Tl-201 显像	Ⅰ
	PET 显像（FDG 法）	Ⅰ
	多巴酚丁胺 RNA	Ⅱb
	运动后 RNA	Ⅱb
	NTG 后 RNA	Ⅱb
4. 为拟作 PTCA 病人鉴定造成心肌缺血的损害（如尚未明确）	运动或药物心肌灌注显像	Ⅰ
	运动 RNA	Ⅱa
5. 非心脏手术前的风险分级	药物或运动灌注显像	Ⅰ
6. 为冠心病概率不高的无症状病人的筛检	各种试验	Ⅲ

Ⅰ类＝一般甚为合适，并被认为是有用的；Ⅱ类＝可作，但其有用性尚未充分肯定；Ⅱa 类＝迹象提示可能有用；Ⅱb 类＝可能有帮助，但尚未能证实；Ⅲ类＝一般无需进行。

* 选择此项目，必须考虑到正电子发射计算断层摄影（PET）、铊（Tl）-201 及锝（Tc）-99m 试剂的费用高低，以及有无 PET 检查条件等情况。

† 锝基心肌灌注剂首过显像时即可完成 RNA。

EDG＝^{18}F-脱氧葡萄糖；RNA＝放射性核素血管造影；NTG＝硝酸甘油；PTCA＝经皮穿刺冠脉造影。

仿 Ritchie JL, Batemen TM, Bonow RO, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. J Am Coll Cardiol, 1995, 25:521－547.

敏感度与特异性，与双嘧达莫及腺苷试验相当。支气管痉挛或有哮喘史的病人以及试验前 12 小时内曾用咖啡因（腺苷受体拮抗剂）的病人，以选用多巴酚丁胺应激为好。双嘧达莫或腺苷输注期间，如发生低血压及胸痛等反应，应即静注氨茶碱，后者为腺苷拮抗剂，可以立即矫治以上副作用。

预后评估



应激心肌灌注显像的主要用途之一，就是为病人今后发生缺血性心脏病事件概率的高低，作出评估。很多研究都证明：应激后 SPECT 灌注显像所见灌注不足的程度，结合其他临床变数如休息时 LVEF、运动心电图应激试验甚至冠脉解剖情况等，是评估预后的重要信息。胸痛病人如在运动高峰时或扩血管药应激下心肌灌血扫描正常，则以后每年发生心脏病事件的概率不到 1%，故一般认为可在内科治疗。或须再就非心源性胸痛病因再作进一步诊断（第 46 章～第 67 章）。反之，显像结果提示为高风险的病人（表 52-2），如彩页 2 图 52-2 中所示病例，可能及早安排介入性治疗包括再血管化手术为宜，即使症状还很轻微。糖尿病人如在运动或药物应激 SPECT 影像上出现诱导性缺血，比同样程度灌注异常的非糖尿病人更易发生心脏事件。非高危扫描和轻度灌注缺损（如单支病变型）患者，可做内科治疗，无需启用介入性措施（图 52-3）。

已发生无并发症心肌梗死的病人，亦可由运动或药物应激灌注显像技术提供的预后信息，对其出院前涉险情况作出评估。如发现在梗死区远方尚有缺损（提示为多支冠脉病变），或梗死区内尚有残余缺血迹象，或两种情况都有，则可认为病人再发梗死和以后死于心脏病的风险较高。梗死区内只有一个非可逆性缺损的病人，远期预后较好，除非缺损总面积超逾左室心肌的 15%。

末梢血管病的患者，虽有明显冠心病，但因缺血性跛行（claudication）影响，行动受限，而不致发生劳力性心绞痛症候。对此，手术前药物应激灌注显像不失为一有效非介入性检查方法，揭示有重要生理意义的冠脉狭窄，因其可使末梢血管或主动脉手术后发生早期及晚期心脏事件的风险增加。根据临床和休息心电图资料诊断冠心病而涉险情况属于中度的病例，以药物应激灌注显像进行手术前风险评估，受惠最大。手术前灌注显像发现诱导性缺血征象的病人，术前 β 受体阻滞剂治疗可能受益。拟作择期性血管手术者，先作冠脉造影及冠脉重建术（coronary revascularization）可能也是有利的。

表 52-2

运动心肌灌注扫描的高危结果

2 或 2 支以上冠状动脉供血区灌注不足(如左前降支及左旋支供血区缺损)
广泛性可逆缺损,即使只限 1 支大冠状动脉所属供血区内(如前壁、间壁和心尖显像缺损,皆属左前降支供血区)
定量 SPECT 显示缺损面积 > 左室心肌的 20%
肺铊-201 摄取增多(由肺/心铊-201 摄取之比最能说明问题)
应激时左室腔出现暂时性缺血性扩张(与休息时对比)
门电路锝-99m SPECT 影像显示广泛性局部收缩期增厚或室壁运动异常
左室射血分数 < 40%

SPECT = 单电子发射计算机断层摄影。

SPECT(PET)显像检测心肌活力

冠心病和左室功能大为降低的病人,只能以 SPECT 灌注显像技术(特别是以 ^{201}Tl 为示踪剂)检查休息状态时相当于心壁运动严重失常区的残余心肌活力。如果左室功能严重失常是“冬眠”(hibernation)性的,即由于高度缺血而使心肌收缩性能处于长期慢性减低状态,而非不可逆性心肌坏死所致,则 ^{201}Tl 摄取只限休息时。故应在休息时注射 ^{201}Tl,10 分钟和 4 小时后摄影。导致“冬眠”现象出现的休息时灌注不足区,早期显影时出现缺损,延期显影则可见迟发性再分配或轻度不可逆性缺损。如果这些区域的 ^{201}Tl 最终摄取率超逾该区摄取峰值的 50% ~ 60%,则患者在血管重建术实施成功后,该区心肌功能可望改善的概率很高(65% ~75%)。但如休息时 ^{201}Tl 成像时 ^{201}Tl 摄取显示心肌协同障碍区 < 50%,则血管重建术后局部功能获得改善的概率只有 10% ~20%。应用硝酸甘油后 ^{99m}Tc – 色他米拜或 ^{99m}Tc – 替曲膦门电路 SPECT 也能对心肌生机作出评估。

利用 PET 示踪剂如 ^{18}F-2-脱氧葡萄糖(FDG)和血流示踪剂如 ^{13}N-氨,能对局部心肌代谢作非介入性评估。FDG 为葡萄糖同类物,先为心肌细胞摄取,再转化为 FDG-6-磷酸,此物不能穿越细胞膜,故高浓度 FDG 可在活细胞内滞留 40 ~60 分钟以上。PET 显像时 FDG 活力的大小,即反映心肌葡萄糖消耗的速率。冬眠状态时,FDG 摄取增多,说明是在糖酵解途径上利用底物。^{13}N-氨测定的血流量减低区,如临床 PET 影像显示 FDG 活力增加,则为心肌尚有生机的典型表现。这样的血流/FDG“不协调”区,一般说明在冠脉重建术后,该区功能可望改善。反之,^{13}N/FDG 摄取俱降的“协调”区则主要说明心肌已无生机,血管重建术后,该处收缩功能可望改善的概率不过 10% ~15%。

冠心病患者如引起左室功能失常的心肌大多仍有生机,则存活率较高(图 52-4),这些病人血管重建术后心衰症状的改善也比药物治疗时要好。缺血性心肌病患者如由休息时 SPECT 或 PET 上显示生机不良,则冠脉重建术后的结局,不如以可活心肌为主的病人好。如何从冠心病和 LVEF 减低病人中,找出最能从血管重建术中受益的病例,决策途径参见图 52-5。

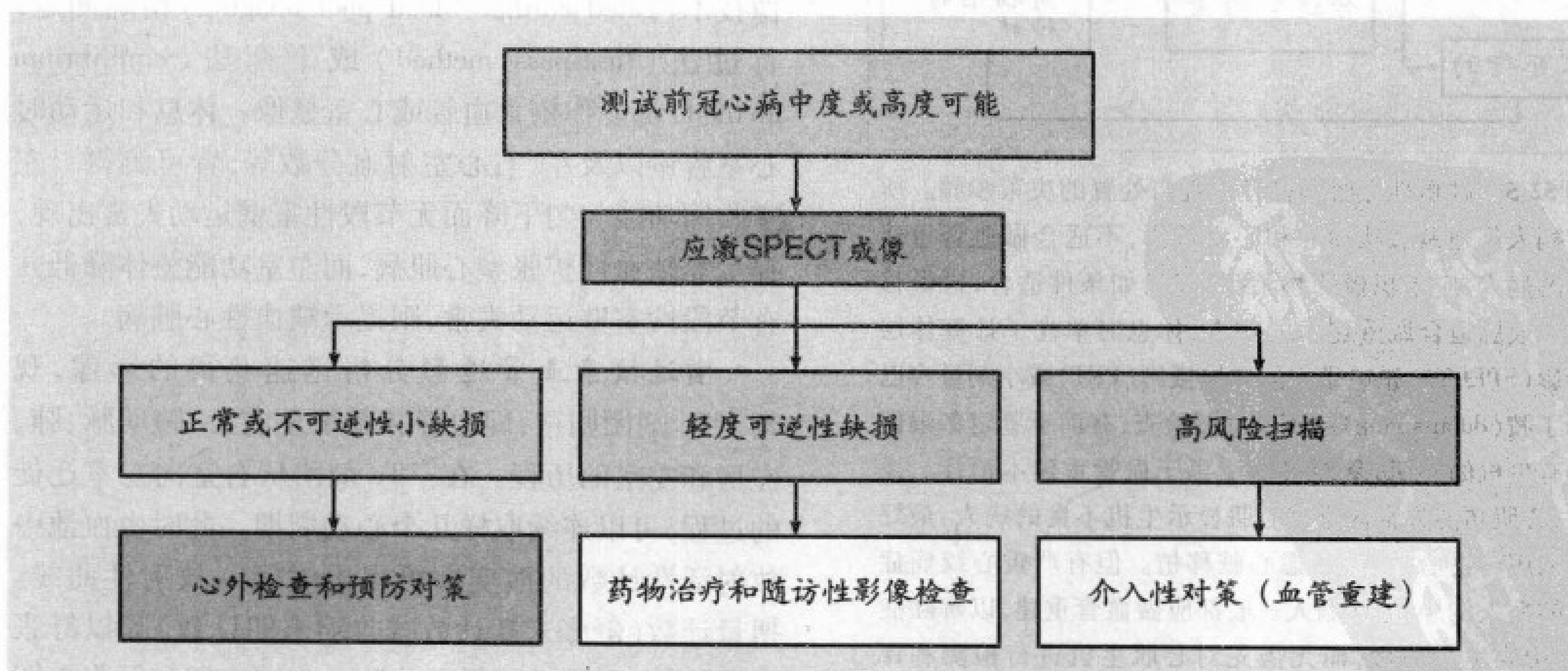


图 52-3 测试前属冠心病中度或高度可能的病人,应激单光子发射计算机体层摄影(SPECT)心肌灌注成像后决策步骤。(轻度可逆性缺损是指只限一个冠脉区,不包括左前降支的整个风险区〈心尖、前侧壁和间壁〉)。

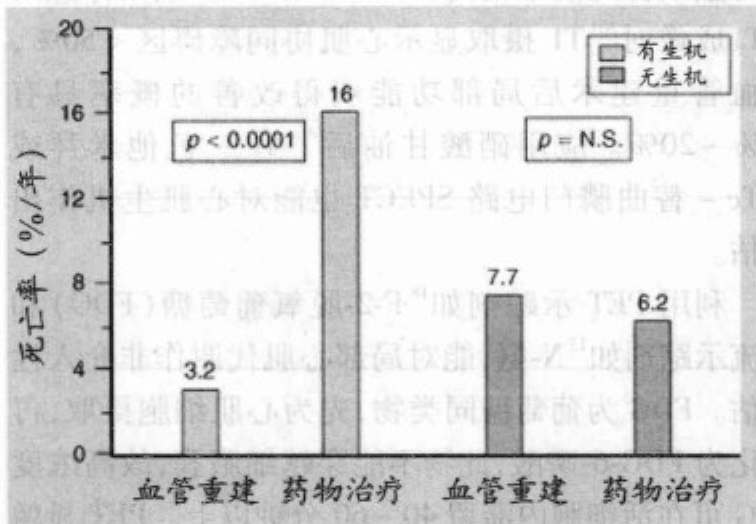


图 52-4 心肌仍有和没有生机的病人，以血管重建术或药物治疗的死亡率。心肌仍有生机的病人经血管重建术治疗，死亡率大为减低（接近 80%）。但对心肌已无生机的病人，无论血管重建还是药物治疗，死亡率皆无明显差异。心肌已无生机的病人，血管重建术的死亡率几为心肌仍有生机者接受血管重建术的 2 倍。（由 American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol, 2002, 39:1151－1158. 惠允复制。）

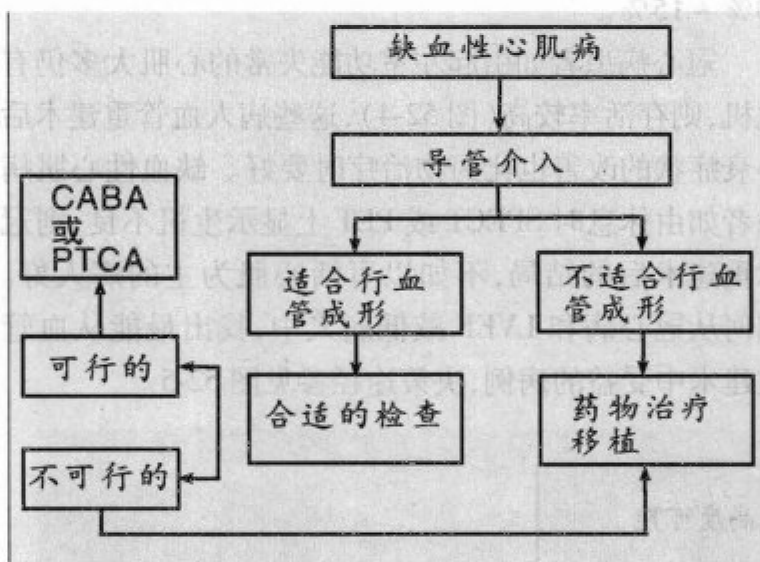


图 52-5 缺血性心肌病患者检查与处置的决策步骤。所有病人都须做冠状动脉和心室造影，不适合做血管重建术的病人，应予积极药物治疗，以后如条件适合，再做移植。冠脉适合做重建术的病人，休息时单光子计算体层摄影（SPECT）、正电子发射体层摄影（PET）或小剂量多巴酚丁胺（dobutamine）超声心动图检查，有助于鉴定冬眠但仍有生机的心肌，从而可能受惠于血管重建术治疗。反之，心肌功能失常区已有心肌显示生机不良的病人，最好是采用药物治疗，或考虑心脏移植。但有严重心绞痛症状的病人例外，这些病人一般都应做血管重建，以解除症状，提高生命质量，而无需先对心肌生机进行检测和评估。CABG＝冠状动脉旁路移植术；PTCA＝经皮穿刺冠状动脉成形术。

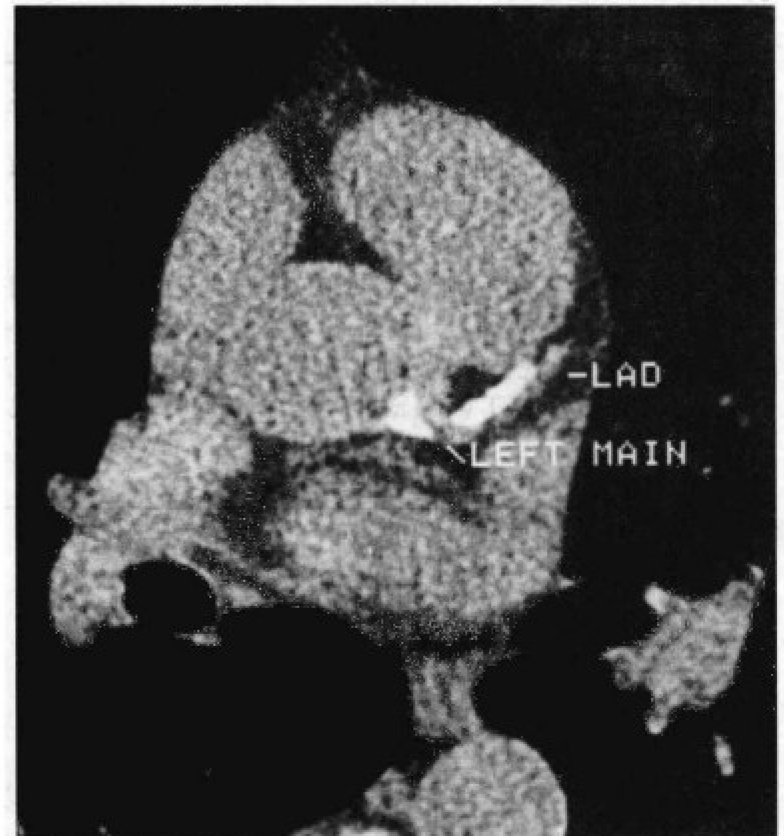


图 52-6 电子束计算机体层摄影（超高速 CT）显示冠状动脉左主支（LEFT MAIN）和左前降支（LAD）高度钙沉积。（Alan D. Guerci, MD, The Heart Center, St Francis Hospital, Roslyn, NY 惠赠。）

心室功能的影像检查

心室整体和节段功能，都可以门电路心脏血池显像技术（gated cardiac blood pool imaging）精确测定，首过法（first-pass method）或平衡法（equilibrium method）都能作核素血管或心室显像。休息和运动时心室容量以及左、右心室射血分数等，皆可测得。左室收缩功能匀匀下降而无节段性室壁运动失常出现，提示非缺血性扩张型心肌病，而左室功能整体降低并有节段性室壁运动失常，则提示缺血性心脏病。

首过核素血管造影分析迅速获得的影像，观察^{99m}Tc 剂团归宿，即由静脉系统至右心、肺动脉、肺、左房和左室的历程。在^{99m}Tc 剂团从右室向左室迁徙的过程，可以连续取样几个心动周期。此时由血池中放射活性计数的演变即可得出时间－放射性曲线。搏量计数（舒张末期计数减收缩末期计数）除以舒张末期计数，则可求得射血分数。收缩末期和舒张末期容积也能测得。

平衡核素血管显像法是^{99m}Tc 标细胞在血管内区

间充分混合后进行的。由于^{99m}Tc将滞留在血池内，故可在数小时中进行系列影像检查。通过多门电路法(multigated approach)，把每次心动周期分割成多帧影像，从而可使获取的影像与心电图上的QRS复波保持同步。由多次心动周期中收集到的分幅影像(帧像，frame images)，以电影方式放出，就能对局部室壁运动和左室整体功能进行分析评估。

CT用于冠状动脉钙化的检查和定量

超高速CT亦称电子束CT，可以揭示与冠状动脉硬化斑有关的钙化。利用多层面CT扫描器，可以在一次屏息期间快速获取心脏影像，也能发现冠脉钙化。尸检资料已证明冠脉钙沉积量与内在冠脉粥样硬化程度有明显相关性。超高速CT精密测定冠脉钙化，再现性很高(图52-6)。至少1个象数(pixel) 130 Hounsfield(单位)(HU)的X线摄影密度作为钙化损害阈，即可测得冠脉钙化。Agaston钙积分计算法是最常采用的。钙密度130~200 HU为1分；密度201~300 HU为2分；301~400 HU 3分；>401 HU为4分。钙密度峰值乘以每一冠脉体层摄影节段的钙化面积(mm^2)即可求得积分。每条冠脉积分之和，即为整个冠脉树的积分。电子束CT的结果常以百分位数表示(如75百分位数)。超高速CT诊断阻塞性冠脉病对已有症状的病人，敏感性约75%，特异性80%。但是钙化程度并不与狭窄程度平行，因此CT检查的冠脉钙化的存在和程度，亦可提示今后发生冠心病事件的风险增加。但是钙扫描信息是否在临床参数之外，提供更多预后信息，则仍有争议。冠脉钙化积分<100的病人，无冠心事件存活率比积分>100者明显为高。有些作者提出：有冠心病危险因素、钙积分高的45~60岁无症状病人，可能比积分低的无症状者更适合强化降脂疗法。现在还不清楚，是否要根据电子束CT扫描的异常改变，动员无症状病人改变生活方式，以减少冠心病危险因素，但有一项随机试验显示此举未使病人获益更多。[1]超高速CT亦可用于心肌脂肪浸润和致心律失常性右室发育不良(arrhythmogenic right ventricular dysplasia)的检查。

常规计算机断层扫描

常规CT扫描对心血管疾病患者来说，临床应用最多的可能是对主动脉病变的评估，如疑有主动脉夹层动脉瘤时(第75章)。常规CT加用对比剂，诊断动脉瘤敏感度极高，能精密测定直径，确定腔内有无血栓。CT确定初发瓣亦极准确，并对真假腔隙作出鉴别。常规CT能准确发现心包囊肿、新生物性心包浸润、心包积液以及慢性缩窄性心包炎时的心包增厚。

新一代多层面CT扫描器能对冠状动脉作非介入性影像检查。对冠脉斑块形态的检查，也是本领域很被看好的检查技术。

A级论证文献

❶O'Malley PG, Feuerstein IM, Laylor AJ. Impact of electron beam tomography, with or without case management, on motivation, Behavioral change, and cardiovascular risk profile: A randomized controlled trial. JAMA, 2003, 289:2215-2223.
电子束体层摄影后病人处理与否，对促动、行为改变和心血管危险因素的影响。

补充阅读

Allman KC, Shaw IJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol, 2002, 39:1151-1158.
心肌生机检测及其对冠心病和左室功能失常病人血管重建术预后的影响。本文是荟萃分析，结果表明接受药物治疗者的死亡率，比做血管重建术者明显为高。检测结果显示心肌生机不良的病人，血管重建术后的结局不如心脏生机良好的病人。
Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. Circulation, 2000, 101:1465-1478.
复习核心脏病学检查技术在临床的应用和开发中的新影像技术。

Berman DS, Hayes SW, Shaw IJ, Germano G. Recent advances in myocardial perfusion imaging. Curr Probl Cardiol, 2001, 26:1 - 140.
心肌灌注成像技术在临床应用的综述。

Hachamovitch R, Berman DS, Kiat II, et al. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: An evaluation of incremental prognosis value and cost-effectiveness. Circulation, 2002, 105:823 - 829.
应激心肌灌注单光子发射计算机体层摄影(SPECT)技术对休息时心电图正常病人的价值,本文作者证明:应激 SPECT 成像对休息时心电图正常和有中度冠心病风险的病人实用价值是增高的。

O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary heart disease. J Am coll Cardial, 2000, 36:326 - 340.
美国心脏学会(ACC)和美国心脏病协会(AHA)专家组就电子束 CT 冠心病的诊断和预后发表的正式意见。

(**王贤才,郭聚甫,任雨笙** 译;曾汉英,严丽洁,游亚东 校)

第53章

心血管磁共振成像

Warren J. Manning

比起其他任何影像技术来,心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)在改变已知及可疑心脏病者的检查选择上,影响之大可能是无与伦比的。MRI影像质量既高,对心脏解剖、心室功能、大血管与冠脉血流以及心肌灌注情况等的评估,无不运用自如,使得它在心血管系统的检查上,拥有极大潜能。目前MRI的临床应用正在迅速扩大(表53-1),但在多数机构里还不是"主流"。比起其他非介入性技术如超声(超声心动图,第51章)和核心脏病学检查(第52章),MRI虽有费用相对较高的缺点,但就临床应用而言,可能还要看到它也有"经济"的一面,即可以无需再作其他影像检查,如超声心动图、诊断性冠脉造影(第54章)等。

表53-1

心脏MRI的临床应用

1. 胸主动脉的诊断和追查
动脉瘤
夹层形成
血肿
缩窄
2. 单纯和复杂先天性心脏病的评估
主动脉、肺动脉、心腔、静脉系统的空间关系
鉴定冠状动脉的先天性异常
心内分流的定量检查
3. 心室容积、射血分数和肿块的定量检查
左右心室容积、射血分数和肿块定量
局部和整体收缩功能
4. 心脏原发和继发性肿瘤
特别是累及心外结构的肿瘤
5. 心包病
缩窄
心包积液——特别是多腔积液
6. 评估特异性心肌病
肥厚型心肌病——肥厚的分布
结节病
血色病
右室发育不全
冠脉磁共振血管成像区分缺血和非缺血性病因
7. 冠状动脉病
多支近端/中段冠脉病
局部心肌生机
局部心肌收缩功能

最常用的成像方法是自旋回波(spin-echo)(黑血)和梯度回波(gradient echo)(亮血,湍流区显示为低信号强度区)技术。心脏MRI检查,心电图选通电路(ECG gating)几皆不可少。自旋回波成像常用于检查心脏解剖,而梯度回波则更常用于电影成像(如检查心室与心瓣膜功能)。另行静注对比剂如钆-二亚乙三胺五乙酸(gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid),对某些情况如主动脉磁共振血管造影(MRA)及心肌生机评估等可能有助,但在多数解剖和功能检查中都无必要。

胸主动脉和大血管

近10年来,心脏MRI在临床产生的最大影响,当是对已知或疑为胸主动脉瘤或主动脉夹层形成病人的胸主动脉检查(图53-1)(第75章)。对此典型做法是以心电图选通电路自旋回波技术,摄取水平面、冠状面和矢状面影像。主动脉夹层形成的必备条件(sine qua non)(第75章),是分隔真、假动脉腔的内膜"蒂瓣"(intimal "flap")。为此常须以影像梯度回波成像技术演示蒂瓣活动性和两个腔内的血流。主动脉壁还可见到离心增厚,可能是反映早期夹层形成或壁内血肿。在有经验人员检查下,MRI、螺旋CT和经食管超声心动图(TEE),诊断胸主动脉夹层形成的敏感度、特异度和精密度都很高。而在提供整个剖离程度包括对大血管的累及、进出点和血栓腔的存在等资料方面,MRI和CT的特异度皆高出TEE。TEE和MRI还能揭示主动脉瓣受累和主动脉瓣关闭不全,

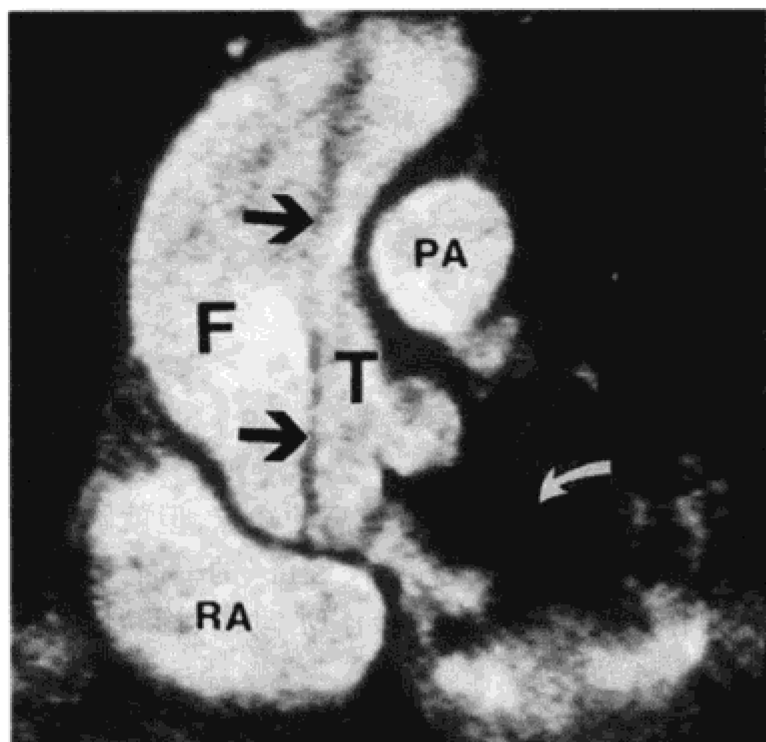


图 53-1 升主动脉夹层形成：冠状面方向，梯度回波技术。注意剖离瓣（黑箭头）始于主动脉瓣叶的紧上方。真(T)假(F)管腔内都有血流可见（白信号）。紧依主动脉瓣下的左室腔可见信号排放（湍流），系伴有主动脉瓣关闭不全（弯白箭头）所致。PA = 肺动脉；RA = 右心房。

但观察瓣膜形态及关闭不全程度，TEE 又胜于 MRI。TEE 和 MRI 还能提供有关冠脉近端受累及通畅方面的信息。在现代技术下 MRI 一般可以在 30 分钟内安全完成检查。但在检查中，应予以心电图监护心律，非介入性血压监护亦不可少。

在确定主动脉缩窄、动脉导管开放和涉及大血管的复杂先天性畸形（第 65 章）上，MRI 亦有极高价值。因此先天性心脏病人一般都会安排 MRI 检查，以确定或进一步证实已由超声心动或介入性 X 线血管造影等影像检查所确定或疑及的病变。

心脏肿瘤和团块

虽然 MRI 的高度空间分辨性能能对腔内肿瘤或团块（如黏液瘤，左室血栓）作出精密描绘，但超声心动描记法一般也能充分揭示这些“团块”性损害。MRI 主要在以下情况下，能提供更多信息，即团块向心肌或邻近纵隔组织（如腔静脉、肺静脉）延伸。此时 MRI 的三维信息常有助于引导手术的进入。

虽然从超声心动图像上，对房间隔良性脂瘤性肥厚的诊断，一般都不困难，经胸超声心动图及 TEE 皆可揭示，有时也可能误作房间隔“肿瘤”。但由 T1 加权自旋回波磁共振成像上脂肪组织极亮的典型信号，很快即可作出诊断。

心包和心包积液

自旋回波 MRI 上，正常心包显示度为脏层和壁层心包脂肪之间的细黑线。正常心包厚不到 3 mm。限制型心肌病（constrictive cardiomyopathy）患者，厚实的心包 >6 mm，MRI 上昭然若揭。CT 对此极有诊断价值，而对心包钙化（第 73 章，第 74 章）的病因评估，则犹胜之。但是尚须提及，虽然 MRI 和 CT 对局灶性心包增厚能作出准确定量评估，但单纯性心包增厚对限制性病理生理改变并无诊断价值。

先天性心脏病

无论单纯还是复杂先天性心脏病，MRI 皆极有用（第 65 章）。虽然成人房间隔缺损和室间隔缺损，一般都能由经胸超声心动图及 TEE 发现，但在定量评估肺至体循环血流量上，相差 MRI 仍有无可估量的价值。在检查心腔外的先天性心脏病上，如主动脉缩窄、肺静脉引流异常以及已作过根治或姑息性手术的复杂先天性心脏病患者等，MRI 价值尤为突出。

虽然 MRI 对天然冠状动脉阻塞性病变的检查价值尚有待阐明，但更新的屏息节段性梯度回波法是能

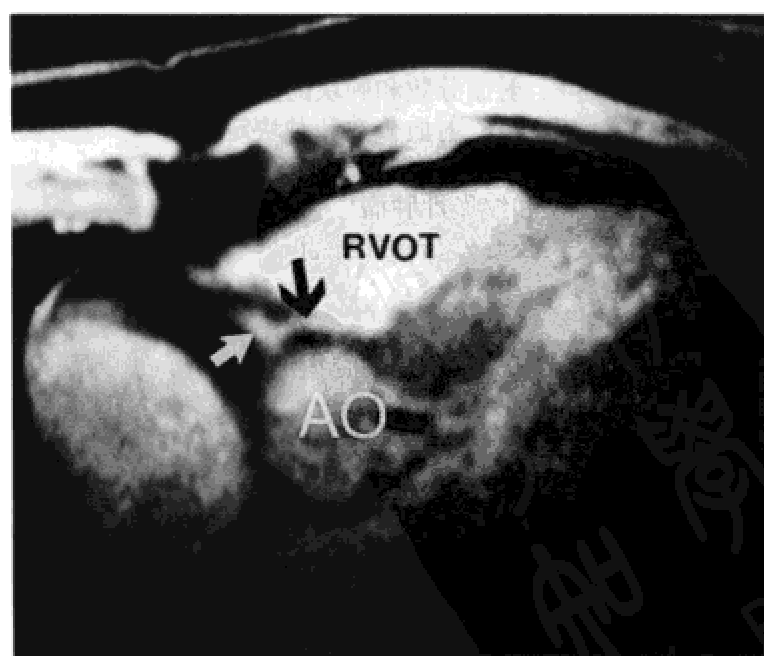


图 53-2 左冠状动脉异常：横面影像，梯度回波技术。右冠状动脉正常（白箭头），异常左冠状动脉（黑箭头）则在主动脉（AO）和右室流出道（RVOT）之间行走。



图53-3 原有心肌梗死的病人,造影增强心血管磁共振迟延成像。注意下壁接近透壁性增强,提示机械性血管重建术后获得功能改善的可能性甚小。(Susan B. Yeon, MD 惠赠。)

立即发现冠脉异常的(图53-2)(第65章)。先天性冠脉异常虽甚罕见(患病率仅1% ~2%),但在主动脉和肺动脉之间的异常冠脉,可使患者青年猝死和心肌梗死的风险增加。即使是由介入性X线血管造影确定的冠脉异常,亦可由于投照方法而对其行程作出错误判断,故MRI是更可取的检查技术。

心室容积与肿块的定量检查

虽然由于费用比超声心动和核素血管造影等检查都相对为高,但对左右心室容积和射血分数的定量测计以及局部收缩功能的评估,MRI仍被认为是"金"指标(gold standard)。与超声心动描记相比,后者有相当数量病人结果不尽理想,而以屏息电影MRI技术,几乎所有病人皆可在10分钟内完成。半自动法揭示心内膜和心外膜缘,准确性及再现性皆极高,并可测定心室容积、心搏量和射血分数。对左室肿块以及降压治疗或主动脉瓣更换后肥厚性改变消退的定量评估,MRI可能特具优势。准确测定右室容积和射血分数,MRI的功能也是比较独特的。

心肌病

MRI能摄取真正断层平面上的全心影像,因此用于评估肥厚型心肌病特别是局灶型肥厚(第73章)的病例,是很理想的。科研性MRI"标记"法("tagging" method),对肥厚型心肌病者的进一步检查可能也有益,但尚待充分论证。

在某些情况下,心脏MRI也可用于扩张型心肌病的检查。如对疑为血色病(第225章)的患者,MRI除提供两心室容积和心肌质量数据外,还可证实收缩功能减低是铁沉积过多所致。自旋回波成像(spin-echo imaging)时,T2① 减低与收缩功能相关,还与铁沉积量相关。反之,有些病如结节病(类肉瘤病)(sarcoidosis)(第91章)和心肌炎(第73章)时,则可出现局灶性信号增强。但如临床没有这方面的考虑,目前还不主张对一切扩张型心肌病人常规检查MRI。

疑有右室发育不全的病人,可以自旋回波MRI检查右室游离壁局灶性或透壁性脂肪浸润,此病伴有室性心律失常,并可致猝死,患者的右心游离壁心肌,已为脂肪或纤维组织取代(弥漫性或局灶性)(第60章)。室壁局灶性菲薄和收缩功能失常亦常有之。

冠状动脉疾病

除对心室整体容积和质量进行定量检查和用于局部收缩功能的评估外,心脏MRI用于固有冠状动脉近端和中段病变的观察和心肌生机鉴定也渐见增多(图53-3)。可能由冠脉MRI受益的包括此前并无临床心肌梗死而以扩张型心肌病出现的病例。造影增强、迟延成像CMR能对缺血性心肌病与非缺血性心肌病作出准确鉴别。还能确定可望由机械性血管重建术获得功能改善的心肌区。

MRI用于心脏病人的特殊考虑

除有关MRI的一般性限制外(如颅内夹、经皮电神经刺激器、心耳内埋藏等),心脏病人MRI检查,还

---

①即自旋间相互作用弛豫时间(Spin-spin interaction relaxation time)(磁共振术语)。

——译者

有些情况是要特殊考虑到的。现时临床心脏 MRI 几皆采用心电图选通技术，以减少心脏大块运动有关的伪差(模糊)。心律不齐如心房颤动、频发室性或房性异位活动等，虽非 MRI 禁忌，但成像质量则不很理想，故应考虑换用其他影像检查。

MRI 对生物和机械人造瓣都可认为是安全可行的，但紧靠人造瓣的周边区域，可能信号较差，成像失真。同样，狭窄切开术用线和胸腔血管夹也不构成禁忌，但局部成像伪差亦属常见。

装有心脏起搏器和自动植入式心脏除颤器的病人，不应作MRI检查，因可能发生起搏器再程序化(pacemaker reprogramming)，梯度切换时直接刺激心脏，以及导联系统的直接加热作用等情况。同样，肺动脉插管中置有起搏器或热敏导线(thermister wires)的病人，也不应作 MRI。

今后展望

"实时"CMR 成像可能成为常规检查项目，它的临床和预后价值，无论是单独应用还是与更明确的非介入性影像技术的比较，都将得到澄清。

推荐阅读

Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med, 2000, 343: 1445 - 1454.

作者等证明造影增强延迟成像 CMR 的预报价值，即对局部心肌功能失常能否由机械性血管重建术获得改善作出鉴定。

Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Three dimensional coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary artery stenosis. N Engl J Med, 2001, 345: 1863 - 1869.

三维冠脉磁共振血管造影检查冠脉狭窄，本文是最先发表的多中心协作前瞻性研究，对冠脉 MRA 与 X 线血管造影检查近(中)段冠脉病进行比较。

Kwong RY, Schussheim AE, Rekharaj S, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac maguetic resonance in aging. Circulation, 2003, 107: 531 - 537.

心脏磁共振成像对急诊室老年病人急性胸痛的缺血和非缺血性病因的鉴别，可能很有帮助。

Manning WJ and Pennell DJ (eds). Cardiovascular Magnetic Resonance. New York: Churchill-Livingstone, 2002.

一部对心脏磁共振论述极为完整的专著：《心血管磁共振学》。

(王贤才，郭累甫，任雨笙 译；曾汉英，严丽洁，章高慧 校)

第54章
心导管术和血管造影术

David P. Faxon

心导管术(cardiac catheterization)和血管造影术(angiography)能对心脏和血管组织的解剖与生理情况进行详尽评估,因此被视为心脏病检查的金指标。1929年Werner Forssmann率先把此技术应用于人体,但把它发展为诊断工具,则是1956年Andre Cournard和Dickinson Richards的业绩,三人皆为此而共膺诺贝尔奖。选择性冠状动脉造影(selective coronary angiography)是1963年Mason Sones提出的,后由Melvin Judkins作了改进。心导管术在美国现已成为第二位最常用的手术操作,每年施术近200万次。

适应证

疑为心脏问题引起症状的病人,预计将做手术或干预性治疗,最常用于确定心脏病性质与程度的诊断性操作,就是心导管术(表54-1)。其他检查方法如应激试验、超声心动图等结果可疑,或病人症状一直很重,明确诊断对病人处理甚为重要时,亦需心导管检查以排除或肯定有意义病变的存在。

由于冠状动脉血管造影(coronary angiography)是唯一能精确阐明冠脉病变程度和范围的检查技术,因此拟作冠脉重建术者,此项检查当不可少。青少年和儿童的简单先天性异常如房间隔缺损以及青年人的心脏瓣膜病如主动脉瓣或二尖瓣狭窄,不可能有冠脉病变,非介入性检查已能精确阐明心脏改变,心导管检查即未必需要。即使如此,心导管检查获得的血流动力学数据仍能对预后提供极为重要的信息。

禁忌证和风险

心导管检查和冠脉造影的风险都很低:发生心肌梗死的风险为0.05%,卒中为0.07%,报道的死亡率为0.1%。但在某些情形下,这些风险会有很大增加,如接受急症操作的病人,血流动力学情况不稳定的病人,已发生急性心肌梗死的病人等。对一位必须先经插管检查以便安排一项可能是救生性干预的病人来说,已无绝对禁忌证可言,但相对禁忌证则仍可提及,如急性肾衰竭,肺水肿,菌血症,急性卒中,活动性消化道出血,以及已证实对造影(对比)染料的过敏反应等。

所有可能发生的并发症中,必须特别关注的是对比介质诱发的过敏反应和肾衰竭,因为这较常见,即使是相对健康的病人亦难尽免,而注意防范则可使风险减低。如血管造影时,发生变态反应的频率是5%,而危及生命的过敏性休克则为0.1%。以前有过变态反应的病人,预防性应用皮质类固醇、抗组胺药、H_2拮抗剂等,可使以后发生反应的风险大为减低。对比剂诱发肾衰竭,总发生率为3%~7%,最常见于糖尿病和曾有肾衰竭的病人,他们的发生率可达12%~30%,操作前、后以0.5%生理盐水输注12小时,每小时50 mL,可使以后发生肾衰竭的风险减低。应用二甲双胍(metformin)的糖尿病者,操作前48小时应先停药,以减少对比剂诱发乳酸中毒的风险。

技术

患者应禁食,酌予镇静,但仍须在觉醒状态下接受检查。抗生素则无必要。检查前口服抗凝剂应停止,但紧急心导管检查,可在充分抗凝甚至新近方用溶栓剂的情况下进行。

表 54-1

心导管检查和血管造影的指征

冠状动脉疾病
- 无症状或有症状的
  - 非介入性检查提示不良结局的风险甚高
  - 心搏停止或持续性室性心动过速复苏后
- 有症状
  - 内科治疗中的严重心绞痛
  - 不稳定性心绞痛(高或中度风险)
    - 血管成形术取得一期再灌注
    - 住院期间屡有缺血性发作
    - 休克或血流动力学稳定性差
    - 机械性并发症如二尖瓣关闭不全、室间隔缺损
  - 原因不明性胸痛,非介入性检查难以肯定
  - 非心脏手术的高危病人

心脏瓣膜病
- 主动脉瓣狭窄
  - 疑为严重主动脉瓣狭窄的有症状(心绞痛、心衰、晕厥)病人
  - 肥厚型心肌病合并心绞痛
- 主动脉瓣关闭不全
  - 疑为严重主动脉瓣关闭不全的有症状(心绞痛、心衰、晕厥)病人
  - 进行性心脏增大或射血分数减低的无症状病人
- 二尖瓣狭窄
  - 疑为严重二尖瓣狭窄的有症状(呼吸困难、心衰、栓子)病人
- 二尖瓣关闭不全
  - 疑为严重二尖瓣关闭不全的有症状(呼吸困难、心衰、栓子)病人

其他
- 先天性心脏病
  - 心脏手术或经皮矫治前
- 心包病
  - 疑为缩窄性心包炎或心包压塞的有症状病人
- 血管病
  - 主动脉夹层形成或动脉瘤并可能伴有冠脉疾病
- 充血性心力衰竭
  - 新起病
  - 怀疑继发于冠脉疾病
- 心脏移植
  - 手术前(后)检查

仿 American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoe Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA Guidelins for Coronary Angiography. Circulation,1999,99;2345 - 2357. 获准引用。

进入血管

绝大多数操作都是皮肤穿刺经股动脉和静脉进入的。如因末梢血管病不能从下肢进入,或术后早期下床活动至关紧要,亦可由肱动脉或桡动脉进入,腋动脉亦偶选用。由股动脉插管者,术后局部压迫4 ~6小时,卧床 12 小时后始可下床及出院。

右心插管

最常用的是气囊漂浮导管(ballon flotation catheter),由股、肱、锁下或颈内静脉插入,荧屏引导下(亦可不用)进入右房、右室和肺动脉。随着导管进入肺动脉,必要时可作氧饱和度的血流动力学测定。一旦进入肺动脉,即将管端气囊吹胀,堵塞较小的肺动脉,测定肺毛细血管楔压,后者几乎都能准确反映左房压力。如管端带热敏电阻气囊(thermister-tipped balloon),则可获得热稀释型心排出量(thermal dilution cardiac output)数据。

左心插管

左心结构可由股、肱、桡、腋等动脉进入。导管在荧屏引导下,逆行插入升主动脉。由于在动脉循环中导管产生的血块发生堵塞,可致卒中,故常用肝素防护。血流动力学测定和氧饱和度数据亦可取得。

有时左心插管可以针端导管从右房侧穿刺房间隔进入左房,撤去针头,再将导管插入左室。这种插管途径,只宜限于不能逆行插入左室的情况,如主动脉有人造瓣膜,或正在施行二尖瓣成形术或介入性电生理检查。

血流动力学评估

压力测定

测定心内压是心导管术的必要内容,它以连有压力换能器的充液导管完成(表 54-2)。从波形和大小,就能获得重要诊断信息。如右房平均压力增高,y 降支下降迅速旋又早期上升("平方根征"),而右房、右室舒张压与左房、左室舒张压相等,即为**缩窄性心包炎**(constrictive pericarditis)的特征。**心包压塞**(cardiac tamponade)(第 74 章)时心腔舒张压虽亦相等,但 y 降支不突出。右房或左房 v 波增大(比平均压力增加 2 倍以上)分别提示**三(二)尖瓣高度反流**(tricuspid or mitral regurgitation)。同时记录心腔近端

表 54-2

正常血流动力学参数

	范围
压力(mmHg)	
右心	
右房(平均,a 波,v 波)	0~5,1~7,1~7
右室(收缩峰值,舒张末)	17~32,1~7
肺动脉(收缩峰值,舒张期,平均)	17~32,4~13,9~19
肺毛细血管楔压(平均)	4~12
左心	
左房(平均,a 波,v 波)	4~12,4~15,4~15
左室(收缩峰值,舒张末)	90~140,5~12
主动脉(收缩峰值,舒张期,平均)	90~140,60~90,70~105
心排出量和阻力	
心脏指数[L/(min·m²)]	2.8~4.2
动静脉氧差(vol%)	3.5~4.8
收缩期血管阻力(dyne·sec·cm⁻⁵)	900~1400
肺血管阻力(dyne·sec·cm⁻⁵)	40~120
氧耗量(mL/min)	115~140

和远端压力,即可对瓣膜狭窄进行评估。如**二尖瓣狭窄**(mitral stenosis)时,肺毛细血管楔压或左房压力与左室间出现舒张期压差。主动脉与左室收缩压如有压差,则见于**主动脉瓣狭窄**(aortic stenosis)时(第72章)(图54-1)。同时测定血流,对瓣膜病的评估亦甚重要。瓣膜关闭不全时,通过瓣口的血流增多,故压差增大。室性早搏使主动脉和左心室间压差增大,同时主动脉脉压减低(Brockenbrough 效应),提示**肥厚型梗阻性心肌病**(hypertrophic obstructive cardiomyopathy)(第73章)。**重度主动脉瓣关闭不全**(severe aortic regurgitation)(第72章)时,主动脉收缩压增高,舒张压减低,左室与主动脉舒张末期压力相等。

心排出量

心排出量可以直接 Fick 法测定,或以指示剂稀释法、血管造影法测定。心排出量低时,Fick 法测定最为准确;而心排出量高时,则以指示剂稀释法测定为佳。如心排出量测定必须力求准确(如需赖以评估瓣膜狭窄程度时),Fick 法和指示剂稀释法常兼而用之。Fick 原理是:脏器对某一物质的摄取或释出,为其血流与该物动静脉浓度差的乘积。由于氧是能被准确测定的,故 Fick 法以测定吸入和呼出氧含量以及动静脉血中氧含量的方法,测定氧耗量。据此计算 Fick 心排出量的公式是:

$$心排出量(L/min) = \{\{氧耗量(mL\ O_2/min) // 动静脉氧差(vol\% \times 10)\}\}$$

此处动静脉氧差 = 1.39(血液携 O_2 量)× 血红蛋白(g/dL)×(动静脉血氧饱和度之差)。

指示剂稀释法是由 Stewart-Hamilton 方程推导的,认为心排出量可按下式计算:

$$心排出量 = \{\{I \times 60 // cm \times t\}\}$$

此处 I = 注入的指示剂量,60 = sec/min,cm = 指示剂平均浓度(mg/L),t = 指示剂总循环时间(秒)。指示剂稀释法要向血液注入一种能被测定的物质。指示剂在一处注入,采样则在另一部位。由于指示剂混合完全是计算准确的关键,因此注入和采样最好是在互不相邻的心腔进行,如注入右房而在肺动脉中取样。最常用的是热稀释技术,即以温度为指示剂,温度的平均改变就是远端部位取样的指示剂浓度。由于心排出量因身材大小而异,故常以心排出量除以体表面积求得心脏指数[L/(min·m²)]。

瓣膜面积和阻力

血流阻力可以类似电阻的 Ohm 定律方法求得,即血流的平均压力阶差之比:

$$电阻 = \{\{平均压差 // 平均流量\}\}$$

体循环阻力的计算方法是:平均主动脉压减平均左房压,除以心排出量,再乘 80 转化为达因·秒·厘米$^{-5}$(dyne·seconds·cm^{-5})。同样,肺血管阻力也可按此计算:平均肺动脉压减平均肺毛细血管楔压后,乘 80 再除以心排出量。狭窄瓣膜的瓣孔面积与阻力为反比关系。计算瓣膜狭窄的最常用公式是 Gorlin 公式,式中 K 为常数(主动脉瓣为 44.3,二尖瓣为 37.7):

$$瓣孔面积 = \{\{经瓣孔流量 // K \times \sqrt{瓣膜压差}\}\}$$

瓣膜压差 >50 mmHg,主动脉孔面积≤0.8 cm² 即考虑重度主动脉瓣狭窄。二尖瓣孔 <1.0 cm² 考虑重度狭窄。

分流

已知或疑为先天性心脏病(第65章)的患者,应作血流动力学测定,如有心内分流,应对分流所在位

图 54-1　主动脉瓣和二尖瓣狭窄时的血流动力学改变。左列为同时记录到的主动脉（AO）和左心室（LV）压力，收缩期压差为 50 mmHg。右列显示肺毛细血管楔压（PCW）与左心室（LV）压间，有一 15 mmHg 的舒张期压差。PCW 描记中α > v波，说明此例左室充盈阻力增加。ECG = 心电图。

置和程度作出评估。根据氧饱和度的改变，结合血管造影，即可对分流作出估量。测定各心腔氧饱和度，左至右分流时，右心氧含量逐渐增加（step up）；右至左分流时则为逐渐下降（step down）态势。测定主动脉和上下腔静脉氧饱和度，可由 Fick 原理计算出体循环血流量。肺循环血流量则可由肺动脉和左房氧饱和度算出。分流比（肺、体血流之比）反映分流的程度，以房或室间隔缺损来说，分流比 > 1.5 ~ 1，即认为是有临床意义的。

图 54-2　左室造影一例。左为舒张期心室廓影，右为收缩期心室廓影。

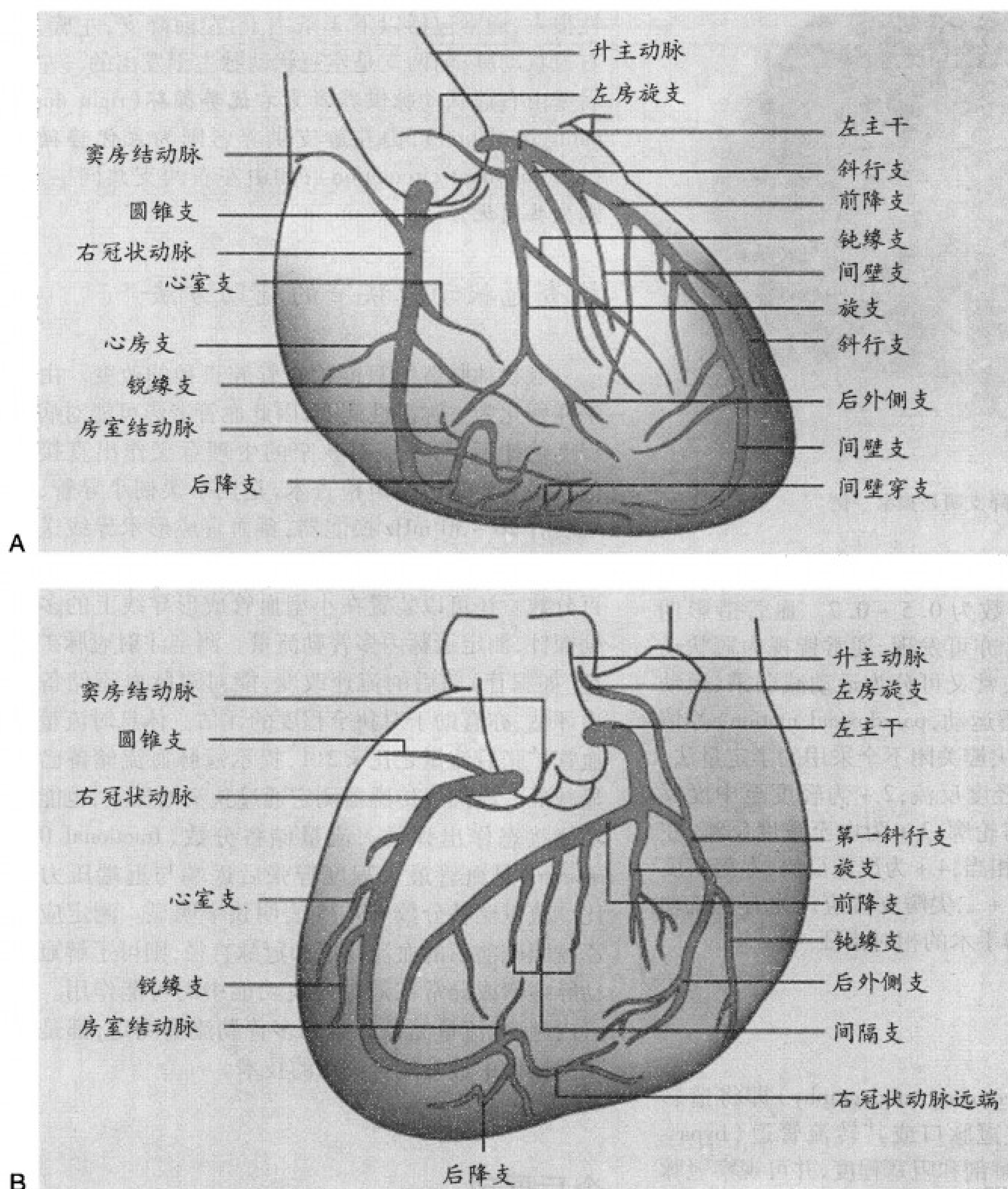


图 54-3　左及右前斜位上的冠状动脉。大动脉为左主、左前降、旋支和右冠状动脉等支。(由 Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, Goldberg H <eds>. From Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic parameters. © 1988. 牛津大学出版社惠允引用。)

心血管造影

血管造影(angiography)几乎都是在心导管检查时注射含碘造影剂完成的。这些药物黏度都很高,能引起心律失常,并可因离子改变、容积扩张和负性肌力作用等而导致血流动力学不良反应。选用价格较高的低渗透性非离子造影剂,可使不良反应减少。

主动脉造影

主动脉造影(aortography)可以检测主动脉大小和主动脉瓣关闭不全程度。如有冠脉搭桥移植,亦可由此确定其所在位置。

左室造影

左室造影(left ventriculography)常与冠脉造影同时进行,此举除可测得左室大小及功能外,有无二尖瓣关闭不全及其程度亦可澄清(图 54-2)。舒张末期和收缩末期左室容积可由面积 - 长度法计得(正常分别为 70 ±20 mL 及 25 ±10 mL)。舒张末期和收缩末期容积之差,即为心搏量(stroke volume)。心搏量乘心率,则可求得心排出量。血管造影所示心搏量与

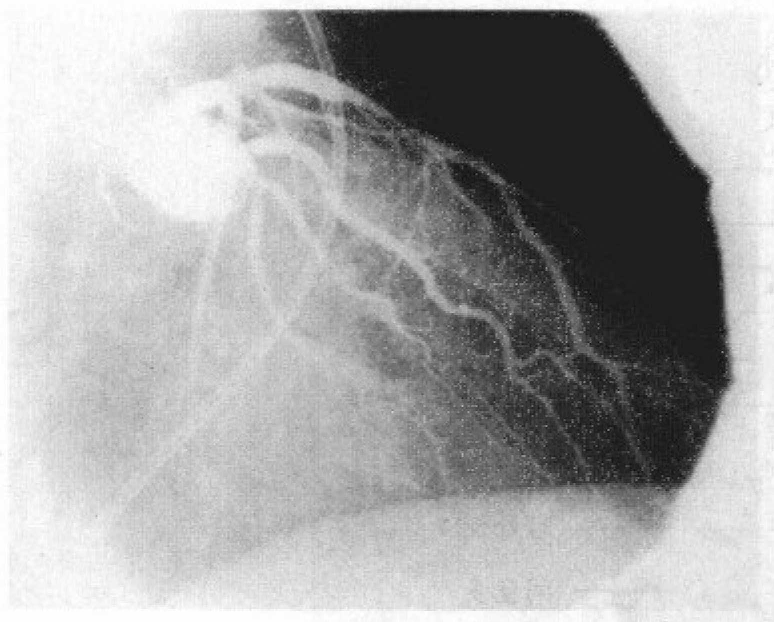


图 54-4 冠状动脉左前降支明显狭窄一例。

舒张末期容积之比，即为射血分数，由此可以评估收缩功能。正常射血分数为 0.5～0.7。血管造影期间，如有心壁运动失常亦可发现，通常皆视为冠状动脉疾病的表现，运动失常又可分为运动减弱秉、运动缺失及运动异常（矛盾运动，paradoxical motion）等情况。血管造影评估二尖瓣关闭不全采用的半定量法，1+为收缩期向左房轻度反流；2+为轻度至中度反流，造影剂能显示左房轮廓；3+为中至重度反流，左房造影密度已与左室相当；4+为严重反流，左房密度高于左室。通常 3～4+二尖瓣反流应认为有血流动力学意义，也是二尖瓣手术的相对指征。

冠状动脉造影

冠状动脉造影（coronary angiography）即将造影剂选择性注入右或左冠脉口或其转流管道（bypass conduit），以揭示冠脉解剖和阻塞程度，并可观察冠脉搭桥移植情况（图 54-3，图 54-4）。阻塞程度以狭窄百分数表示，即任何方位所见狭窄最重节段与其“正常”的近端或远端节段之比。直径狭窄在 50% 以上，可认为有意义。视觉评估狭窄程度，常失之过重，定量测计则会减少测量的可变性。正常冠状血管变异性很大，通常包括以下 3 条主干：左前降支，左旋支，右冠状动脉；前两支是左冠状动脉主干发出的。左室后壁由右冠状动脉供养者为**右优势循环**（right dominant circulation），由左旋支供养者则为**左优势循环**（left dominant circulation）；如由左右两支共同供养，则为**共同优势**（co-dominant）。

检查冠状动脉狭窄的辅助方法

冠状动脉造影只能检查管腔直径的改变。由于粥样硬化为一弥漫性病变，因此血管造影可能对病变程度估计不足，不能对狭窄的生理意义作出直接评估。现有血管内超声检查术，是用一柔韧小导管，管端装有 20～30 mHz 换能器，藉血管成形术导线送入冠状动脉。此举可以精密测定粥样硬化程度和狭窄百分数。还可以装置在小型血管成形导线上的多普勒探针，测定冠脉内多普勒流量。测定注射冠脉扩张剂（如腺苷）前后的流速改变，能对冠脉血流储备作出评估，亦有助于对狭窄程度的评估。休息时流量与血管扩张后流量之比 <2∶1，提示冠脉血流储备已明显减低。以细线传感器测定通过狭窄处压差，也能对功能状态作出评估。流量储备分数（fractional flow reserve）是血管最大程度舒张后远端与近端压力之比。流量储备分数 <0.75 表明狭窄明显。测定应用乙酰胆碱前后的血流速度和冠脉直径，则可了解冠状动脉痉挛或异常在冠脉内皮功能中的可能作用。血管内超声、流量储备分数和多普勒流量测定，都是干预性操作中最常配合应用的技术。

今后展望

未来心导管实验室可能会吸收心脏影像、实时磁共振血管造影和以磁共振技术进行的动脉硬化斑块成像等新的检查技术。

推荐阅读

American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. Circulation, 1999, 99: 2345－2357.

美国两大心脏病学会（ACC/AHA）特别工作组为冠状动脉造影临床应用提出的指导性文件，这是对冠脉造影及其适应证的最新和最具权威性的论述。

（王贤才，郭景甫，任雨笙 译；曾汉英，严丽洁，章高慧 校）

第55章

心衰的病理生理和诊断

Barry M. Massie

心力衰竭

定义

心力衰竭(heart failure)为一多相综合征(heterogenous syndrome),由于心脏功能失常,泵出的血量不能满足组织代谢的需要,或只能在舒张压(或容积)异常增高的情况下勉为完成。心衰综合征的特征是血管内和间质容量负荷过重的症状与体征,包括呼吸急促、啰音、水肿等,以及组织灌注不足症候,如运动耐量减低、疲劳、肾功能失常等。心衰的发生,可能由于心肌收缩功能障碍(表现为左室射血分数减低)、心室僵硬性增加或心肌弛缓障碍(舒张功能失常,左室射血功能常仍保持)以及其他各种心脏异常(包括阻塞性或反流性瓣膜病、心内分流、心律失常)和心脏未能代偿末梢血流或代谢需要增高的情况。成人即使主要表现都是右室功能失常症候(液体潴留而无气促及啰音),左室受累几皆难免。心衰也可能是心脏功能的急性损害所致,如大块心肌梗死,但更常见的仍是慢性病变引起的。本章主要讨论慢性心衰综合征,因为像心肌梗死(第69章)、心脏瓣膜病(第72章)和心肌炎(第73章)以及心源性休克(第103章)等,别处另有陈述。

流行病学

心衰的发病率和患病率正在增长,死亡率也在增加。虽然这主要是由于心衰与年龄增长的高度联系,但也与前驱病变的增多有关,如工业化国家中高血压、血脂异常和糖尿病的增多,以及缺血性和其他类型心脏病者寿命的延长。心衰新病例年发病率,45岁以下在1/1000(病人·年)以下,65岁以上增至10/1000(病人·年),85岁以上可达30/1000(病人·年)(3%)。患病率情况也呈类似指数性增长,50~55岁以下为0.1%,80岁以上已近10%。美国估计约有480万心衰病人,其中约75%是65岁以上老人。妇女的心衰发病率和患病率虽稍低于男子,但由于她们预期寿命较长,因此心衰病例中至少一半是妇女。

虽然治疗进步,心衰病人的预后仍不佳。急性心衰发作幸免于难的患者,只有35%男子和50%妇女能活到5年以后。虽然对具体病人来说,预后评估甚难,但大体说来,休息时尚有症状(心功能Ⅳ级)的病人,年死亡率30%~70%;轻微活动即有症状(Ⅲ级)的病人,年死亡率10%~20%;中度活动时始有症状(Ⅱ级)的病人,年死亡率仍有5%~10%。男性、高龄、射血分数减低和已有冠心病的人,死亡率较高。美国每年初次诊断为心衰而住院的病人将近100万,住院日约600万。估计每年用于心衰处理的费用自150亿~400亿美元(视所用计算公式而定)。

病因和预防

任何能引起心肌坏死或构成慢性压力(容量)负荷过重的情况,都能引起心肌功能失常和心衰。过去几十年来,发达国家的心衰病因,已发生了很大改变。除钙化性主动脉瓣狭窄外,心脏瓣膜病已大为减少,而冠心病所致者则已达60%~75%,男女皆然。高血压作为心衰主要病因的虽已不像过去那样常见,但有此因素作用者仍达75%,包括大多数冠心病者。

侧重于降低收缩压的高血压治疗,已使心衰的发生率下降50%;重要的是,这种治疗即使对75岁以上老人,也是有效的(第109章)。任何治疗性干预,如能使心肌梗死(MI)的初发或复发风险减低,也会使心衰的发病率减低(第47章)。举例来说,梗死后病人,β受体阻滞剂、降血脂剂、抗血栓治疗以及冠脉重建术(coronary revascularization)等,都能防止心衰的发生。射血分数减低的病人,血管紧张素转化酶(ACE)抑制

剂和β受体阻滞剂能防止或推迟进行性左室功能失常和扩张的发生，从而防止心衰的发生和加剧。

发病机制

心衰的不同机制

心衰是一个综合征，很多心脏和系统性疾病都能引起（表55-1）。其中有些并不累及心脏，至少初期是如此，因此心衰的术语可能使人困惑。但是即使是高排出量情况下亦可以劳力性呼吸困难和水肿的典型症候出现，即所谓**高排出量性心衰**（high-output heart failure），基础病变消失，这些症候也不复存在。如持续存在，则可由于慢性容量负荷过重或对心肌的直接损害作用而使心肌作功能力蒙受继发性影响。其他情况如机械性异常、心律失常以及肺部病变等，主要不是累及心肌功能，但引起心衰者亦非鲜见。

心功能异常

收缩功能

正常心室的心搏量能在很大幅度内，随着舒张末期的容积而增长（Frank-Starling效应）。心肌收缩性能（或肌力状态）增强，如运动或儿茶酚胺刺激时，这种增长也会相应增加（表55-2）。心力衰竭心肌收缩性能减低时，进一步加强收缩并使左室容积更为增加的余地也相对为小，心室功能曲线下移并趋平伏（第48章）。临床情况下，收缩功能失常的特征是尽管心室充盈压增高，心搏量仍甚低。由此引起的症状是肺或体循环充血，活动耐量减低，脏器功能异常等。

临床评估收缩功能问题较多。最有用的是测定左室射血分数（搏出量/舒张末期容积，常以百分数表示），反映心室功能曲线上的某一点。但射血分数是"负荷依赖性"的，即后负荷改变（见后文）能对它发生影响而与收缩性能无关。此外，二尖瓣关闭不全因能向压力较低的左心房射血，故由射血分数推导收缩功能即可失之过高。虽然如此，除了前面这些例外情况之外，只要射血分数正常（多数实验室皆>55%），收缩功能一般就是充分的。射血分数轻度（40%~50%）、中度（30%~40%）和重度（<30%）减低时，存活率亦将随之减低；严重者如无明显心衰症状，功能储备亦已降低。反之，心排出量对收缩功能的提示作用则甚差，因为它受心率、体循环血管阻

表55-1

心衰的发生机制
收缩功能障碍
缺血性损害或功能失常
心肌梗死
持续或间歇性心肌缺血
灌注不足（休克）
慢性压力负荷过重
高血压
阻塞性瓣膜病
慢性容量负荷过重
反流性瓣膜病
心内左至右分流
心外分流
非缺血性扩张型心肌病
家族性（遗传性）病变
中毒性（药物性）损害
免疫介导性坏死
感染性病原
代谢紊乱
浸润性病变
特发性病变
舒张功能障碍（充盈受限，僵硬性增加）
病理性心肌肥大
原发性（肥厚型心肌病）
继发性（高血压）
衰老
缺血性纤维化
限制型心肌病
浸润性病变（淀粉样变性，结节病）
贮存病（血色病，遗传性异常）
心内膜病
机械性异常
心内
阻塞性瓣膜病
反流性瓣膜病
心内分流
其他先天性异常
心外
阻塞（缩窄，瓣上性主动脉狭窄）
左至右分流（动脉导管未闭）
心律失常
缓慢性心律失常（窦房结功能失常，传导异常）
快速性心律失常（无效心律，慢性心动过速）
肺心病
肺心病
肺血管病
高排出状态
代谢性病变
甲状腺功能亢进
营养障碍（脚气病）
血流量需要过多
慢性贫血
体循环动静脉瘘

表 55-2

心脏作功能力的主要决定因素

心室收缩功能
心室舒张功能
弛缓
僵硬
心室前负荷
心室后负荷
心率和传导
心肌血流

力和左室扩张程度等因素的影响甚大。

舒张功能

舒张期是心动周期中主动脉瓣关闭到二尖瓣关闭那段时间。它包括3个时相:(1)主动脉弛缓;(2)管道期;(3)心房收缩期。如弛缓推迟或心肌异常僵硬(如压力与容积改变关系变得更为陡峭,即 $\Delta P/\Delta V$ 过于陡峭),被动充盈就可能受到影响,心房压力则异常增高。面对心室顺应性减低(顺应性是僵硬的反面,如回应特定压力改变而发生的容积改变),只能由心房收缩来填补异常增大的舒张期充盈量。

舒张功能失常在心衰发生机制中的重要性,已越来越为人认识。由于弛缓也需支付能量,因此在缺血及缺氧症时,常受影响。屡发心肌缺血、病理性心肌肥厚、慢性容量负荷过重和衰老等,都是伴发间质纤维化和弛缓不良增多的情况。

左室舒张功能失常时,由于顺应性改变,左室充盈压增高,造成左房高压和肺充血。心室充盈减低到一定程度,心脏排出量就可能减低。活动时这些改变都更加剧,故有劳力性呼吸困难和运动耐量减低(exercise intolerance)发生。

心室前负荷

心脏完好时,前负荷的最佳表述是舒张末期容积或压力,它是舒张末期纤维长度的间接指标(第48章)。正常心室的作功与前负荷关系密切,但衰竭的心脏则是在前负荷增高的情况下工作的,在心室功能曲线的平伏段运作(图48-3)。因此与心室情况正常时不同,前负荷轻度减低,对左室充盈压无何影响;前负荷增加,收缩功能不会改善,肺充血则将更为加剧。由此可见,心衰时通过利尿或静脉扩张剂减少静脉反流以减低前负荷,一般是能收到有利临床效果的。

心室后负荷

左室后负荷常与动脉压或体循环血管阻力相等,但对后负荷的更精确测定则是收缩期壁应力(systolic wall stress),即[(压力×左室半径)除以(2×左室厚度)](第48章)。因此对任何水平动脉压来说,壁薄而扩张的心室后负荷增高,较小或较厚的心室则后负荷减低。后负荷增加的影响与收缩性能减低极为相似,因此减低后负荷能改善心脏作功能力。

心率与心律

心率影响心脏作功能力,机制有二:首先,心率加速可因胞液钙浓度的上调而使肌力状态增强;其次,心率又是心排出量的重要决定因素,也是心排出量得以适应运动之类情况需要的主要机制。心衰时由于心搏量相对固定,故心率成为心排出量的主要决定因素。但长时间心动过速影响心室作功能力,控制快速心律失常如心房颤动常能改善心功能。

心脏发挥最佳作功能力,有赖于收缩过程的高度协调。正常的房室传导时间(0.16~0.20秒)可以提高心房收缩对心室充盈的贡献,这对心室顺应性减低来说是特别重要的。心衰病人室内传导常有改变,影响收缩的同步性,使得室间壁和前壁一些部分,只有等到其他区域收缩结束后才能开始收缩。

心肌血流和需氧量

对正常心脏来说,心肌血流与需氧量是严密配合的,因此一般不把它看作心脏作功能力的决定因素。但心肌缺血时收缩功能迅速减低,持续时间可能远逾缺血性发作,此即所谓心肌"顿抑"①。长时间供血不足,可使心肌收缩性能减低,从而可能在氧的供需上建立新的平衡,此即所谓"冬眠"(hibernation)现象。动脉舒张压减低干扰冠脉循环的自动调节储备,使其限制在舒张压60 mmHg以下时。心衰病人常见的内皮功能失常,亦可使血流受到限制。与此同时,心动过速、后负荷增加和左室明显肥大,也会增加心肌需氧量。因此心肌血流不足在心功能失常的发生机制中,起到重要作用,有时甚至冠脉并无阻塞性病变的病人亦可有此情形。

---

①myocardial stunning,心肌似被缺血发作击晕,故缺血发作过去,心肌收缩不能随即恢复。

——译者

扩张型心肌病的遗传性病因

有关扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy)遗传学情况的了解,虽比肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy)相去甚远,但也已发现几种类型的家族性心肌病,大多是以常染色体显性方式遗传。为核膜蛋白(伊梅蛋白〈emerin〉、核纤层蛋白〈lamin〉)及收缩或细胞骨架蛋白(结蛋白〈desmin〉,黏着斑蛋白〈vinculin〉,后者为心脏的肌球蛋白〈myosin〉)编码的基因突变已被鉴定。心肌病还见于肌营养不良(Duchenne 型、Becker 型、肢带营养不良等)(第 483 章)和其他型肌病时。随着这方面研究的深入,估计特发性扩张型心肌病中,约 20% ~30% 是遗传改变引起的。

心衰综合征

慢性心力衰竭为一具有多方面表现的综合征(图 55-1)。血流动力学改变最先表现为心搏量减低和心室充盈压的增高,可能是在基础状况下发生的,但更多是发生在对系统性血流需要量增高的情况时。这些改变向下影响到心血管反射和脏器血流灌注,由此又会激起各种互相依存的代偿机制,涉及心血管系统、神经激素系统和肾脏生理改变。心衰综合征的典型病理生理改变,就是这些机制作用产生的。随着对心衰病理生理认识的提高,结合阻断某些反应机制,能对心衰自然病史产生深刻影响(表 55-3),有关认识也在不断深入。已知在心衰时被激活的激素系统数仍在增加。

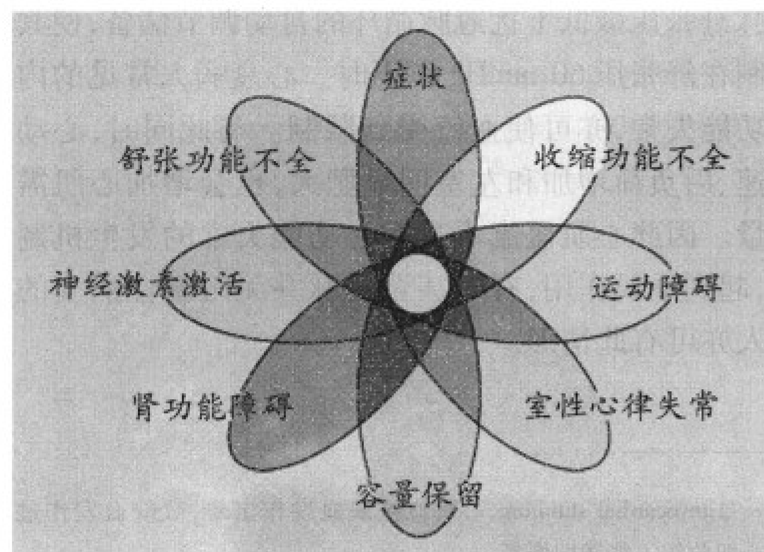


图 55-1 以 Venn 图表示的心衰病理生理。

表 55-3

可能在慢性心衰时释出增多的神经激素

去甲肾上腺素
肾上腺素
血浆和组织肾素活性
血管紧张素 Ⅱ
醛固酮
前列腺素
后叶加压素(抗利尿激素)
神经肽 Y
血管活性肠肽(VIP)
利钠肽
内皮(缩血管)肽(内皮素)
内啡肽
降钙素基因相关肽
生长激素
皮质醇
促炎细胞因子
神经激肽 A
P 物质

神经激素反应

交感神经系统

交感神经系统活化,最初可能是由脉压减低和肾灌注不足激起的(脉压减低能刺激动脉压力感受器)。激活证据可从循环中去甲肾上腺素(norepinephrine)水平增多得到,交感神经直接描记亦可见活动增强,同时一些脏器(包括心脏)释出的去甲肾上腺素也随之增加。心功能衰退时,对去甲肾上腺素的回应减弱,表现为压力感受器敏感性脱失,心脏肾上腺素能受体和信号转导的下调。敏感性脱失还会进一步刺激交感性反应。

去甲肾上腺素的调适作用是刺激心率和心肌收缩能力,并使血管收缩。所有这些作用,目的都是扭转心排出量和血压的下降。但是随着血浆去甲肾上腺素水平的增高,预后也会变得较差,但是这里是否存在因果关系,仍待澄清。去甲肾上腺素对心肌的不良影响也有明确证据,尽管只是一些表观的证据(circumstantial evidence)。从这点来说,多年来一直认为 β 肾上腺素能受体阻滞对心衰有害,因其能解除对心脏的重要代偿性刺激,现知对左室功能和预后实有改善作用。其他儿茶酚胺在心衰中的作用尚待阐明。

肾素－血管紧张素－醛固酮系统

心衰时,肾素－血管紧张素－醛固酮系统是较早就被激活的。此中机制可能与肾灌注不足、β肾上腺素能刺激和血钠减低有关。所有这些还可因利尿治疗而进一步活化。血管紧张素Ⅱ以其血管收缩作用而使血压增高,提高肾小球滤过作用则是由两方面因素促成的,即增加肾血流压力和通过它对肾内血流动力学影响以保持肾小球流量。醛固酮使钠潴留,故可由增加血管内容积而使心排出量提高。但是这些调适作用也能产生不良影响。血管收缩过分,将使左室功能下降;钠潴留则可使原已增高的心室充盈压更为加剧。还有实验证据显示:血管紧张素Ⅱ对心肌可能有病理效应,诱导血管肥大,醛固酮则可使心肌纤维化。ACE抑制剂和稍后螺内酯(spironolactone)应用在改善心衰自然病史上取得的显著效果,提示肾素－血管紧张素－醛固酮系统活化对心衰病人可能是弊甚于利的。

其他神经激素系统

心衰时有几种利钠肽(natriuretic peptides)水平都是增高的,对肾素－血管紧张素－醛固酮系统和交感神经系统的血管收缩与钠潴留作用,可能起到拮抗作用。问题是这些利钠激素的回应似已下调,因此它们对慢性心衰患者不能像正常人那样产生利尿效果。循环和组织中扩血管性前列腺素水平增高,可能改善肾小球的血流动力学情况,而前列腺素合成的抑制剂(包括阿司匹林及其他非类固醇抗炎药)则干扰ACE抑制剂的血流动力学和肾脏作用。

很多心衰病人内皮(缩血管)肽(endothelin)和精氨酸后叶加压素(arginine vasopressin)均较高,干扰它们的作用,则可促使血管扩张和利尿。精氨酸加压素通过一种血管(V-1)受体促使血管收缩,并通过肾小管(V-2)受体减少游离水分的排出。内皮缩血管肽引起长时间血管收缩,并使肾小球滤过率减低,肾小管系膜肥大,支气管收缩,肺小动脉收缩。

细胞因子活化

心衰较重病人循环中很多促炎细胞因子(proinflammatory cytokins)水平增高,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)和白介素-6(IL-6)等,心源性恶液质(cardiac cachexia)综合征时,可能亦有此改变。这些细胞因子也能引起收缩性能失常,心肌纤维化和肌细胞坏死也许是由于诱导对儿茶酚胺和血管紧张素Ⅱ的一些不良反应所致。

肾生理改变

大多数慢性肾衰竭病人肾脏解剖和结构都是正常的。像血压减低、搏出量减少和肾灌注压与血流量减低这些信号,保持心血管系统内环境稳定的高压感受器(high-pressure baroceptors)和球旁器(juxtaglomerular apparatus),都是作为血容量减少而被感知的。但在慢性心衰时,这些感受器失去敏感性,传入反应削弱。低压性心内压力和容积感受器也失去敏感性,而由于大脑口渴中枢活化,渴觉和饮水都会增加。因此心衰时血容量虽然一般都是正常甚至增加的,但激起的内环境稳定反应却与出血及休克时相同,造成钠与水的异常潴留。晚期心衰时,心排出量减低,血压下降(或同时伴有肾血管病),肾小球滤过率则可大为减低,钠与水分潴留已非利尿治疗所能收效。

左室变形和心衰发展

引起心衰的始发损害因素作用后,由于内在病变过程以及血流动力学应激和神经激素活化的持续损害,还会把心肌结构与功能改变继续向前推进。左室不断扩张,从正常的椭圆形改变为更近于球形。这种"变形"(remodeling)伴随的心脏间质改变,导致心肌纤维方向改变和进行性纤维化。其结果则是使得心肌收缩更不协调,收缩功效也较差。ACE抑制剂和β受体阻滞剂对这种变形过程都有减慢、制止甚至逆转作用,防止左室扩张、球形改变和收缩功能的减低。

心衰的临床表现

心衰可以从无到有急性发生,也可能是慢性或以慢性心衰急性加剧的形式出现。

急性心衰

急性心衰常以呼吸急促出现,逐渐发展为肺水

肿，有时是在若干分钟内进人此境的。比较亚急性的心衰以进行性呼吸困难出现，伴有系统性液体潴留，发展过程自数日至数周不等。以突发形式出现的，一般提示广泛性急性损害，最常见的就是近期心肌梗死。其他类似因素如腱索破裂所致急性瓣膜关闭不全，细菌性心内膜炎，主动脉夹层形成，发展迅速的心肌炎，毒素性损害等。还可由心衰发展为心源性休克(第103章)。

通过非介入性检查或早期心导管检查迅速作出诊断至关紧要，有些病例可能要作心内膜心肌活检。治疗应视病因而异，主要如早期冠脉重建术、瓣膜修复或更换以及支持疗法(正性肌力药、主动脉内气囊泵血、心室辅助器材)等。如未能扭转颓势，则在合适情况下心脏移植(第80章)不失为一最佳选择。

慢性心衰

左心和右心衰竭

成人心衰，绝大多数都以左室异常为其基础病因。但临床表现则颇不一致，有时提示主要甚至完全是右室功能失常。左室功能失常症候与充盈(扩张)压增高(向后传递到左房和肺动脉)及心排出量不足有关。前者可致呼吸困难，有时休息时即有，但一般都在活动时，严重者可致肺水肿，并以啰音甚至胸膜渗漏为其典型表现。心排出量不能支持末梢脏器功能的需要，引起劳力性肌肉疲劳、肾功能异常、盐分排出障碍甚至精神活动(mentation)也会受到抑制。

右心衰竭是由于慢性右室压力负荷过重(如肺心病或肺血管病所致肺动脉高压)或右心及其瓣膜本身功能失常。但是必须着重指出：右室压力负荷过重的最常见原因是左心功能失常所致肺动脉高压。此时如左心衰竭的症状和体征缺如或甚难发现，医生就可能判断失误而致力于寻求右心为主的病变。右心衰竭的主要症候与右房及体静脉压慢性增高有关，表现为颈静脉充胀、末梢水肿、腹水、肝和肠管水肿以及各种胃肠症状等。

收缩功能保留的心衰

引起心衰综合征的心肌有两种情况，一种使左室收缩功能减低，一种虽有心衰但其收缩功能则仍保存。左室射血分数45%～50%往往是区分以上两种情况的阈界，当然这样划分也是人为的。

在左室功能非介人性检测方法广泛应用前，人们一直认为如无瓣膜异常及其他特定和罕见病因，保有收缩功能的心衰是很不寻常的。现已发现心衰病人中约20%～40%射血分数是正常的。正在进行的“心血管保健研究”(Cardiovascular Health Study)，是一项以群体为基础的研究，发现5000名以上年逾65岁的病人中，发生心衰者70%以上收缩功能仍属正常或仅轻微减低。实际上，高龄心衰病人中，绝大多数是以舒张期功能失常为主要病因的。

保有收缩功能的心衰，可能病因虽多，但多数病人当时都有高血压，或有高血压治疗史。由此引起的左室肥大和纤维化增加，可能是心腔僵硬化增加的原因。缺血性心脏病也能引起保留收缩功能的心衰，也许是由于心内膜下纤维化，也可能是急性间歇性缺血性功能失常引起的。患者常有糖尿病，特别是妇女。年龄本身就是一项关键性诱发因素，因为高龄可使肌细胞丧失(细胞的自然死亡即凋亡〈apoptosis〉)，纤维化加重，胶原转变为较硬的形式，血管失去顺应性。

保留收缩功能的心衰病人，死亡率虽低于射血分数低的病人，但仍高于一般群体，即使是与类似年龄组比较。但是这些病人的住院和再住院率，与射血分数减低组仍不相上下，这类病人应如何处理为好，资

表55-4
保留收缩功能的心衰(左室射血分数>45%～50%)病因及其他可能解释

心衰诊断不准确(如肺脏疾病，肥胖)
射血分数测定不准
由射血分数对收缩功能评估过高(如二尖瓣关闭不全时)
未被发现的发作性收缩功能失常
间歇性缺血
心律失常
重度高血压
饮酒
舒张功能失常
心肌弛缓失常
缺血
肥大
心肌顺应性失常
肥大
高龄
纤维化
糖尿病
浸润性病变(淀粉样变性，结节病)
贮存病(血色病)
心内膜心肌病(心内膜心肌纤维化，辐射，蒽环类抗生素)
心包病(缩窄，压塞)

料尚嫌不足。

虽然保留收缩功能的心衰病人,往往被认为是**舒张功能失常**,但还可作出其他很多解释,其中有些是可逆的或需特定治疗(表55-4)。首先两个问题是:病人症状是否由于任何类型的心衰所致,是否有重要瓣膜病变被疏漏失察。射血分数的测定可能不准确,特别是技术质量不够完善时。反流性瓣膜病就可能出现射血分数与内在心肌功能失常脱节的现象,因为在这种情况下后负荷可能很低。还有很多情况,左室功能暂时失常,以后测得的射血分数则可能正常;最重要的是间歇性缺血,也可以发作性心衰出现,即所谓"闪过性肺水肿"(flash pulmonary edema),因为患者可能需作冠脉重建术。严重高血压及其后所予治疗和暂时性心律失常,对射血分数也会有暂时影响。有些酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy)病人,戒酒后射血分数可以很快恢复。其余病人最可能是以舒张功能失常为其内在病因。遗憾的是非介入法测定舒张功能仍有问题尚待解决。最常用的多普勒超声心动法检查舒张功能,既不敏感也无特异性。特别是老人,无论有无心衰症候,多普勒二尖瓣充盈表现大多显示为舒张早期充盈障碍。因此舒张功能失常主要应根据伴随情况和表观证据,以排除法作出诊断。

慢性心衰急性失代偿的引发因素

很多慢性心衰病人,病情一直稳定,突然以急性或亚急性病状加剧出现。这种失代偿当然可能是内在病变不知不觉间逐渐加重的结果,但很多诱导事项也是必须考虑到的,如有,应予关注(表55-5)。首先是用药(医嘱或病人自用)、膳食和活动等改变。在原有基础上又有新的心血管情况或改变发生,如心律失常、缺血性改变、高血压、瓣膜异常等,都是应该考虑到的。系统性病变如发热、感染和贫血等,也能引起心脏失代偿。

表55-5

可使慢性心衰急性失代偿的因素
停止治疗(病人未遵医嘱或医生决定)
启用可使心衰加重的药物(钙通道阻滞剂,β受体阻滞剂,非类固醇抗炎药,抗心律失常药)
医源性容量负荷过重(输血、输液)
膳食不当
饮酒
活动过多
妊娠
高原(高山)反应
心律失常
心肌缺血或梗死
高血压加剧
二尖瓣或三尖瓣反流加重
发热或感染
贫血

可能为心衰病人的检查

心衰症状

心衰的常见症状虽为人熟知,但常缺如,对心衰的特异性也不一定。心衰症状常反映左或右心压力增高以及心排出量或排出储备改变等血流动力学异常,但也可能是脱节的。

呼吸困难

呼吸困难(dyspnea)即自觉呼吸急促,是心衰病人的最常见症状。多数病人是在活动或用力时出现。发生呼吸困难的内在机制是多方面的。最重要的是肺充血及肺间质和肺泡内液体增多,由此激活毛细血管旁J感受器(juxtacapillary J receptors),而由后者激起快速而浅表的呼吸形式。肺僵硬性增加可使呼吸作功加重,从而使人感到呼吸困难。心衰更重时,呼吸的中枢调节亦可受累,致使睡眠形式异常,发生睡眠性呼吸暂停(sleep apnea)。晚期心衰病人,Cheyne-Stokes呼吸(周期性呼吸)亦非鲜见,常伴有心排出量减低,病人自己或其家属可能发现呼吸困难甚重或呼吸暂时停顿。心衰病人除非伴有肺脏疾病,缺氧不常见,如有,提示肺水肿。呼吸困难是心衰病人比较敏感的症状,了解病史时,注意关问活动水平,即能发现,但如发生右室衰竭和三尖瓣关闭不全,致使肺静脉压减低,呼吸困难即可能不很突出。还须注意,呼吸困难也是肺脏疾病、肥胖和贫血以及静息少动者的常见症状。

端坐呼吸和夜间阵发性呼吸困难

端坐呼吸(orthopnea)是一种体位性呼吸困难,发生在卧位或半卧位时。这是由于体位改变使得肢体和内脏循环返回中央循环的静脉血量增多,使肺静脉压和肺毛细血管静水压增高所致。夜间咳嗽可能就是反映此过程的症候,也是未被察觉的心衰症状。端坐呼吸虽是心衰相对特异的症状,但亦可见于肺脏疾

病患者，他们亦感直立呼吸更为有效。腹部高度肥胖或有腹水的病人亦可有此情形。而轻至中度心衰病人在适当治疗下，大多不会发生端坐呼吸。

夜间阵发性呼吸困难（paroxysmal nocturnal dyspnea，PND）是使病人从睡眠中惊醒的一种急性剧烈气促发作，通常是在病人就寝1～3小时发生。一般在病人起床后10～30分钟消失，患者常为此而开窗呼吸新鲜空气。PND是由于肢体和其他部位静脉反流增多，组织间液返回循环，发展为肺泡水肿。PND几乎都是心衰所致，但却较为少见。

急性肺水肿

肺水肿是心功能急性减低或血管内容积急剧增加，促使液体向肺泡腔内逸漏所致。初期症状可能是咳嗽和进行性呼吸困难。肺泡水肿能促使支气管痉挛，故喘息亦非罕见。如未治疗，患者可能开始咯粉红色（或带血的）泡沫样液体，出现紫绀和酸中毒。

运动耐量减低

活动或运动耐量减低（exercise intolerance）与呼吸困难一起，是慢性心衰的最典型症状。从直观说，可以认为肺静脉压增高和肺充血所致气促，就能使运动受限。这种机制可能是有的，但它只是多种运作机制中的一种。由于心排出量储备减低，末梢血管舒张不力，进入运动肌肉的血流不足，提供的氧量有限，故很快就会感到疲劳。心衰还使横纹肌本身发生一些改变，包括生化改变和纤维类型的改变，也使肌肉易致疲劳，影响肌肉功能。此外，心衰对呼吸肌和呼吸调控可能也有不利影响。

疲劳

疲劳虽非特异性但却是心衰病人极为常见的症状。这种感觉最常见的来源可能主要是肌肉疲劳。疲劳又可能是对心衰系统症候如循环中儿茶酚胺与细胞因子水平长期增多、睡眠障碍和焦虑等作出的一种非特异性反应。

水肿和液体潴留（腹水，胸水，心包积液）

右房压力增高使体循环毛细血管静水压增加，液体外逸。水肿液聚集部位决定于位置（如低垂位）和伴随的病理改变。最常见是在肢体，夜间下肢不在低垂位故可消失。水肿可能只见于足和踝部，更重时，亦可波及大腿、阴囊和腹壁。伴有静脉病（或曾提供静脉作冠脉搭桥手术）的病人，水肿更易发生，也更严重；服用钙通道阻滞剂者亦然，此药本身即可致水肿。

液体也可能汇集在腹膜腔以及胸膜或心包腔。腹水是由于引流腹膜的肝、门和体静脉压力增高产生的。腹水不是心衰的常见症状，如有，几皆伴有末梢水肿。最常见于严重三尖瓣关闭不全，肝脏可能受到损害。否则就应想到是否以重要的原发性肝病为腹水的诱因或病因。胸膜积液在慢性心衰时则极常见，特别是左右心皆有心衰症候时。积液原因是向胸腔逸漏的液体增多和体静脉压增高致使淋巴引流障碍。心衰时心包积液少见得多，但亦有之。

腹部和胃肠症状

肝脏被动淤血，可致右上腹部疼痛和压痛，甚至可有轻微黄疸。转氨酶水平一般只有轻微增高，胆红素水平亦仅微增。但如中心静脉压急剧增高，特别是伴有体循环血压减低时，可能发生严重充血和缺血性肝病，肝功能试验改变明显，血糖减低。如血流动力学改变得以矫治，一般皆能迅速完全恢复。

肠壁浮肿可致食欲不振（心衰常见症状）、恶心、弥漫性腹部不适、呼吸不畅和一种罕见类型的失蛋白性肠病（protein-losing enteropathy）。人们往往忽视心衰对造成这些非特异性胃肠症状的可能作用，以致进行多方诊断检查或不必要的药物治疗。

睡眠障碍和中枢神经系统症候

心衰病人夜间氧饱和度减至80%～85%以下是相对常见的，与呼吸暂停期相合，在此前后常有一呼吸亢进阶段。这些情况与Cheyne-Stokes呼吸很相似，可能就是它的简化形式。这些发作反映中枢神经系统（CNS）呼吸调控的失常，而与心率改变有关。供氧似能矫治某些呼吸异常，而鼻管正压呼吸据信对呼吸暂停有效。有些病人通过这些处置，可能对其疲劳和心衰其他症状极具助益。

除疲劳为心衰常见症状外（它可能部分由于CNS），脑功能大多皆无影响。但晚期心衰可因大脑

长期灌注不足而发生记忆障碍、激惹、注意力差和思维改变。

心源性恶液质

慢性严重心衰可能发生非意愿性体重减轻,导致心源性恶液质(cardiac cachexia)综合征。原因不详,可能是多方面因素促成的,如促炎细胞因子(肿瘤坏死因子等)水平增高、代谢率增高、食欲不振、吸收不良等。心源性恶液质提示预后不良。

体检所见

与心衰有关的体检所见,一般都反映心室充盈压增高,其次是心排出量的减低。重要的是,慢性心衰时,这些体征很多都不存在,因而常使正确诊断掩匿不显。

外观和生命体征

代偿病人可能无何不适,但症状较重者常显示不安、呼吸困难、面色苍白或出汗。心率虽常在正常范围的高限或更高(每分钟 80 以上),但慢性稳定病人亦可较低。早搏和心律不齐均常见。交替脉(pulsus alternans)即振幅大小交替的连续搏动,是晚期心衰(或大量心包积液)的表征。血压正常或增高不一,但晚期心衰常在正常低限或以下。

颈部和颈静脉检查

检查颈静脉,是心衰病人最有用检查项目之一。颈静脉压以厘米水柱测定(正常 $<8\ cmH_2O$),可由静脉搏动超逾胸骨角的水平评估(任何体位皆设定加5)。以手在患者右上腹部施压 30 秒钟(注意勿引起 Valvsalva 动作),检查腹颈反流(abdominal-jugular reflux)之有无;阳性反应为颈静脉压至少增高 1 cm。据报道晚期心衰病人,80% 都有一项阳性:颈静脉压增高或腹颈反流异常。没有其他简易体征能接近这样高的阳性率。

颈部另一重要体征是三尖瓣反流征即大 cv 波,常与颈静脉压增高有关。此征可由肝搏动证实,检查腹颈反流时即可进行。颈动脉搏动则须注意有无主动脉瓣狭窄征,还须注意检查甲状腺异常。

肺部检查

虽然呼吸困难是心衰病人的最常见症状,但肺部检查常无著变。啰音示有肺泡液体,如患者未伴有肺病,则啰音的存在对诊断即有高度特异性。但慢性心衰时一般皆无啰音听到,即使是已知肺毛细血管楔压超逾 20 mmHg(正常 <12 mmHg)的病人。因此不能因为没有啰音而排除左室衰竭。胸膜积液对有相应症状病人提示左右心衰,但此征较为少见。

心脏检查

心脏检查是心衰病人体检的重要部分,但主要是确定心脏异常改变,而不是评估心衰的轻重。观察最大搏动点,可能提供有关心脏大小(下移至第 5 肋间隙以下或锁骨中线外侧则为心脏增大)和功能(如持续收缩期1/3以上或能在两个肋间隙触知)方面的信息。胸前附加搏动,可能提示左室动脉瘤。胸骨旁抬举是肺动脉高压的重要佐证。

左室功能不良时,第一心音(S_1)可能减弱;肺动脉高压时,第二心音的肺动脉成分(P_2)可能增强。心尖部第三心音(S_3)高度提示左室功能明显失常,但只见于少数射血分数低、左室充盈压增高的病人。第四心音(S_4)对心衰虽无特异提示作用,但舒张功能失常时常有此音。胸骨左下或右下缘或剑突下如有 S_3,提示右室功能失常。杂音可能表明心衰系瓣膜明显病变所致,但二尖瓣和三尖瓣关闭不全也可能是心室高度扩张和功能失常的常见继发表现。

腹部和四肢检查

肝脏大小、搏动和压痛,应予注意,因可作为肝脏被动充血和三尖瓣关闭不全的佐证。腹水和浮肿亦应注意检查,并作出定量评估。

诊断

如有典型症状和相应体征,则心衰诊断是一目了然的。但慢性心衰病人可能由于没有任何一项症状或体征具有诊断价值,而使诊断迟延甚至完全失察(表 101-6)。

最常见的症状呼吸困难和疲劳,对心衰虽无特异

性，特别是对老人而言，但如有此表现，仍应进行比较全面的检查。端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难(PND)和水肿，特异性较高，但又少见得多。体检虽有帮助，但典型体征亦可缺如。胸片虽是很多医师颇寄厚望的，遗憾的是对临床检查帮助亦较有限。

因此，及时诊断慢性心衰的关键，是保持高度警惕性，特别是对高危病人(如有冠心病、慢性高血压、糖尿病、大量饮酒史和高龄等)。这些病人如有任何提示心衰的症状或体征，都应再事检查(见后文)，一般即以超声心动图开始。

检查

胸部 X 线检查

虽然常规后前位和侧位胸片提供的心腔大小信息有限，但如发现心脏整体增大(心胸比 >0.50)则为心衰的有力佐证，或为另一病因性(特别是瓣膜关闭不全)心脏扩大。不过约 50% 心衰病人心胸比不会达到这样的高度。

急性心衰病人，大多都有肺静脉高压(上叶血流再分配，肺静脉增大)、间质水肿(中心血管阴影模糊或中心肺间质纹理增加)及肺水肿(肺门周围或斑片性外周浸润)等征象，但慢性心衰病人有以上改变者只是少数。如无以上改变，可能是读片者的主观分析，慢性心衰时则为淋巴管清理组织间液和肺泡液的能力增强，这与慢性心力衰竭者尽管肺静脉压已明显增高，但两肺多无啰音可闻的情况也是符合的。胸膜积液是心衰的重要佐证。特别是右侧比左侧常见，积液量亦较大，这是右肺胸膜腔面积较大之故。

心电图

心电图检查的主要意义是检查心律，鉴定既往心肌梗死，发现左室肥大证据(第 51 章)。既往心肌梗死提示病因为缺血性心肌病，并有收缩功能失常。左室肥大虽为非特异性改变，但如射血分数未降，亦可提示左室舒张功能失常。

超声心动图

这种更新的非介人性诊断方法，已使心衰诊断大为革新。最实用的是经胸超声心动描记(第 51 章)。能对左室功能作出定量评估，由此结合有关症状与体征，即可证实收缩功能失常所致心衰，或考虑保有收缩功能的心衰。超声心动图还能提供很多重要信息，包括对左右心室大小和局部室壁运动(提示既往心肌梗死)的测定，检查心瓣膜，诊断左室肥大等。故超声心动图已基本取代胸片，用于心胸的诊断检查。

表 55-6

诊断心衰的症状与体征的敏感性、特异性与预测价值

症状/体征	敏感性* (%)	特异性* (%)	预测准确性* (%)
劳力性呼吸困难	66	52	23
端坐呼吸	21	81	2
夜间阵发性呼吸困难	33	76	26
浮肿史	23	80	22
休息时心率 >100	7	99	6
啰音	13	91	21
第三心音	31	95	61
颈静脉充盈 †	10	97	2
浮肿(检查时)	10	93	3

*定义见第 6 章。

† 据报道，休息时此征的敏感性和预测准确性都高出很多(分别为 57% 和 67%)，在另一组病例中，结合肝颈反流，敏感性和预测准确性还要高(分别达到 81% 和 81%)。(见 Butman SM, et al. J Am Coll Cardiol, 1993, 22:968 -974.)

仿 Harlan WR, et al. Am Intern Med, 1977, 86:133 -138.

鉴别诊断

有典型症状和体征的病人，确诊心衰应无困难，但对情况不很明确的病例，另几种诊断也是必需考虑到的，如对左室功能正常和临床症候不很明确的患者。最重要的鉴别诊断是心衰与肺脏疾病。对此肺功能测试和其他检测肺内病变的项目可能有助。如左室收缩功能正常，则要确定心衰与其他伴随情况如高度肥胖、慢性贫血及其他系统性病变影响孰轻孰重，有时是很困难的，有些病人不妨进行治疗试验(第 56 章)，可能有助于诊断。

心衰病人的检查和随访

一旦作出心衰诊断，下一步检查目标就是鉴定可能矫治或有特异疗法的病变，并为今后处理进一步收集资料。

常规诊断检查

实验室检查

多数心衰病人，都无需大量检验项目。常规测试内容应包括血细胞全面计数(检查贫血和有血液学

改变的系统性疾病)、肾功能和电解质(包括镁测定，以排除肾衰竭，并为今后治疗留下基础数据)、肝功能(排除伴随肝病及留下基础数据)以及血糖和血脂测定(诊断糖尿病和血脂异常，心衰病人如有这两种病变，都应积极治疗)。

还有些试验项目可能也是必要的。甲状腺毒症(thyrotoxicosis)可能引起心衰而临床很难诊断，特别是老年病人；甲状腺功能减退亦可如此，但程度较差。很多诊疗手册要求所有病人都作甲状腺功能检查，至少老人和心房颤动都应如此。血色病(第225章)就是心衰的一种潜在可治病因，特别是伴有糖尿病或肝病时，应作血清铁蛋白(ferritin)测定。结节病(类肉瘤病)(sarcoidosis)是另一种潜在可治病因(第499章)，但此症未伴有肺病征象的实不多见。尚有其他症候的病人，应想到淀粉样变性(amyloidosis)的可能(第290章)，但为其治疗心脏症候鲜有功效，除非是作心脏移植。

检查左室功能

心衰虽是多种发病机制兼备的综合征，最常见的改变则是左室收缩功能失常和左室舒张功能失常。有些病人几乎无法通过临床检查来对这两种类型的心衰作出鉴别，因为二者可以同样症状出现，只是体检上有些细微的差异。但二者的鉴别又是非常必要的，因为它们所需诊断检查和治疗途径可能都不相同(第56章)。最实用的检查项目是超声心动图(第51章)，其他备选项目如核素法测定射血分数(第52章)，如作心导管检查(第54章)可作左室造影。所有这些检查都能揭示收缩功能的明显异常；舒张功能失常有时亦能发现(第51章)，但如收缩功能仍保留，舒张功能失常主要须由排除法诊断。

其他诊断检查

冠状动脉疾病的检查

在工业化国家，冠状动脉疾病是心衰的最常见病因。虽然根据既往心肌梗死病史和血管造影或非介入性测试的阳性结果，往往就能知道病人有无冠心病，但有些病人可能是寂静无闻的。要求确定心衰是否与冠心病并存，理由有二。首先是为了治疗可能为缺血引起的症状，其次是改善预后(第67章～第69章)。为此应将心衰病人分为以下3类：(1)现有缺血临床症候的病人(如活动性心绞痛或可能为缺血对等症候〈ischemic equivalent〉)；(2)以前有过心肌梗死，但现时无心绞痛；(3)可能有也可能没有冠心病基础的病人。第一类病人可能是最快进行冠脉造影检查的，因为从症状来说他们是最能受惠的，而且可能存在更广泛的缺血性改变。第二类是以前有过心梗的心衰病人，从其他条件(年龄、别无其他重大并存病变)来说，本来是冠脉重建术的很好对象；一般应作非介入性应激试验，结合核素心肌灌注显像或超声心动检查。通过这些检查，当能发现大片缺血而仍有生机的心肌，预后和症状亦可因冠脉重建而得以改善。第三类病人既无心绞痛，既往又未有过心梗，则受惠于无症状性冠心病检查的可能性要小得多。

心肌活检

没有理由对心衰病人常规进行心肌活检(myocardial biopsy)，即使是并无明显冠心病的患者。因为由此检查发现的病变，确有特异治疗可供选用的为数寥寥，即使有(如血色病，结节病)，一般也能由其他症候及检查方法识别。急性暴发性心肌炎(第73章)也许例外，特别是嗜酸性和巨细胞性心肌炎，因为它们可能受惠于免疫抑制疗法。正以心脏移植接受检查的病人(第80章)可能亦当例外，因为有些可经心肌活检发现的情况，可能会对拟议中的心脏移植作出否定。

运动耐量检查

定量评估运动耐量，能更进一步提高由临床检查和心功能测定所作预后的认识，特别是未能取得有关活动耐量的详尽病史时。由呼吸气体交换所作高峰摄氧测定，已成为移植检查的常规内容(第80章)，因为由此可以看出是否需要早期干预，同时也是随访的另一方法。不过对多数病人来说，尚无需进行这样的测试。要强调的是测定每位病人的最大运动耐量和发生症状的最低活动程度，每次随访时都可作这两项测定，以供临床处置的参照。

检查心律失常

慢性心衰病人中，室性心律失常极为常见，24小时监测表明50%～80%心衰病人都有过非持续性室

性心动过速。由于这些病人约50%的心源性死亡都是猝死,因此这些心律失常已引起人们的关注。但是多元分析(multivariate analyses)表明:如果把症状轻重、射血分数和同时伴有冠心病等情况都考虑进来,则无症状室性心律失常实际没有多少单独的预后意义。而且心律失常对猝死的预测作用,也不比对整个死亡率更高。因此对这些无症状心律失常,无需深入检查。反之,与晕厥及血流动力学恶化有关的室性心律失常,必须高度重视,并作进一步检查和处理(第52章)。

随访评估

心衰诊断确定并完成初步检查后,除了监护治疗所需的检验项目(主要是肾功能和电解质)外,实无需更多检测项目。一旦心室功能状况得以阐明,再事检测的依据就已不多。当然也有例外,即对移植和临床状况重要改变的监护,仍不可少(如已知过去左室功能尚得保存而现在情况明显恶化的病人,临床情况每况愈下而又有新杂音出现的病人)。

随访成功的关键,是仔细追踪临床症状和病人体重,为此不仅要会见病人,还要会见家属,因为他们对病情改变可能比患者本人更为敏感。医疗关注的连续性,从住院到出院的平稳过渡,都是最佳处置的关键所在。晚期心衰和需要多次住院的病人,应作特别处置。利用电话追踪每日体重和症状的软件程序,可以及时发现病情恶化,从而抢在尚无需住院前积极进行干预。这些程序可能价格不菲,但是几份检查评估已证明它物有所值,符合成本效益。由于处理这些病人需要丰富经验和技术,因此已有心衰专用程序和医院推出,使病人获得比传统医疗单位更好的医疗服务。

推荐阅读

Angeja BG. Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation, 2003, 107:656 - 663.
舒张型心衰是重要而常被认识不足的病变,本文对其生理、诊断和处理论述甚详。

Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. N Engl J Med, 2001, 345:574 - 581.
心衰病人颈静脉压增高和出现第三心音都是预后不良的征兆。

Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med, 2003, 348:2007 - 2018.
有关慢性心衰社会影响、病理生理和处理的简要评述。

Maisel AS, Krishmawamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med, 2002, 347:161 - 167.
作者等对以呼吸困难来急诊室的1586例病人所做前瞻性研究,证明B型利钠肽测定在心衰诊断中的作用。

Olson TM, Illenberger S, Kishimoto NY, et al. Metavinculin mutations alter actin interaction in dilated cardiomyopathy. Circulation, 2002, 105:431 - 437.
报道与舒张型心肌病有关的一种基因突变。

(王贤才,郭聚甫,任雨笙 译;曾汉英,严丽洁,章高慧 校)

第56章

心衰的处理和预后

Milton Packer

心衰的主要症候(第55章)是:(1)呼吸困难和疲劳,可使运动耐量减低;(2)液体潴留,可致肺与末梢浮肿。二者都会影响到患者的活动能力和生活质量。随着时间的推移,疾病造成的功能限制日趋明显,终使病人休息或稍事劳累即有症状发生。这种发展与心脏结构不断被破坏直接有关,即使对心脏的始发损伤从未有过复发亦然。心衰一旦发生,就会不断推进(常在不知不觉中发展),最终必然导致反复就医、住院以至生命结束。

心衰病人的接待

确定心衰原因

心衰处理的重要步骤是确定病因。细问病史,可能发现曾有过心肌梗死(第69章)、瓣膜病(第72章)、高血压(第63章)、心肌炎(第73章)、甲状腺病(第239章)或服用过心脏毒性物质。直接询问,还能发现可使心衰病情加剧或使心衰处理更为复杂的伴随病变(如贫血、心律失常、缺血或肾功能失常)及用药(如钙通道阻滞剂、抗心律失常药、非类固醇抗炎药)等情况。体检则可发现心脏扩大、瓣膜病变、先天性心脏病(第65章)或可能导致或引发心衰的系统性疾病。

虽然病史和体检可能为内在心脏病变的性质提供重要线索,但这样的信息有时也会发生误导,因为具有某一疾病危险因素的病人,其心脏病可能是无关的。因此无论在初步检查中形成的临床印象如何,仍应通过心腔的介入或非介入性影像检查,准确阐明内在病变的性质。为此最常选用的单项诊断试验就是二维多普勒流量超声心动图。经此检查,即可确定主要病变是心包、心肌、心瓣膜还是血管;如为心肌,还可确定主要是收缩还是舒张功能失常(第55章)。作出这样的区别是至关重要的,因为心包、心瓣膜和血管病变,大多皆以手术治疗为主,而心肌病变则以药物治疗为主要途径。

本章将着重讨论左室收缩功能失常的处理,由此所致心衰约占临床所见心衰病例的70%。有关肥厚型心肌病(第73章)以及心包(第74章)、心瓣膜(第72章)和大血管(第75章)病变的处理,另见有关专章。

心衰的发生机制

心衰发生可分为4个不同时期(图102-1):(1)心脏始发损伤;(2)神经激素激活和心脏重塑;(3)液体潴留和末梢血管收缩;(4)发生心衰。

心脏损伤原因

很多病变都能损伤心肌,引起收缩功能失常。约2/3收缩功能失常的病人都有冠脉病变,这些病人往往是由于急性心肌梗死而使射血分数减低的。被阻冠脉灌注的心肌节段(myocardial segments),局部出现室壁运动失常,左室受累程度一般都重于右室。还有约1/3病人冠状动脉表现正常,心室整体(而非局部)运动减弱,左右心室受累程度一般相似。非缺血性心肌病者的心肌损害,可能由于此前的感染(如心肌炎),接触心脏毒素(如乙醇、可卡因、癌瘤化疗药物)或某一系统性疾病(如甲状腺功能减退或亢进)。但也有些心肌损伤未能发现病因,这类病例被认为是特发性扩张型心肌病(idiopathic dilated cardiomyopathy)。

对心肌病所致收缩功能失常的病人,确定病因是不是很重要呢?冠脉造影和非介入性影像检查,可以明确冠脉病变的存在及其功能影响,心肌活检则可确

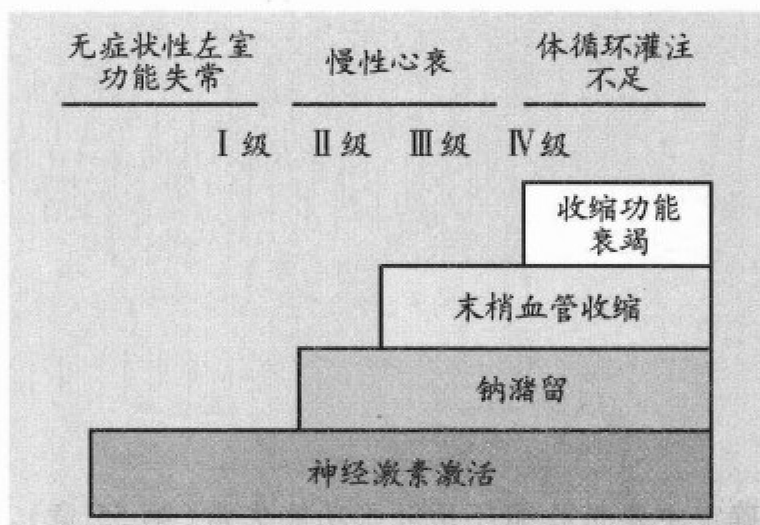


图 56-1 各期心衰的发生机制。此图应与图 56-2 结合使用，详见正文。图上的分级（Ⅰ～Ⅳ），是纽约心脏病协会提出的心功能分级标准。按此分级系统，休息时即有症状为Ⅳ级，不到通常劳累程度即有症状为Ⅲ级，日常活动即有症状为Ⅱ级，活动到正常人也会感到不适的水平时始有症状为Ⅰ级。

心脏有无炎症性或浸润性病变。但是如何应用这些检查信息，仍未尽悉，因为尚无证据说明由于晚期收缩功能失常而致心衰的病人，如无心绞痛，抗缺血性治疗干预能使其临床结局有所改善，而浸润性及炎症性病变，大多都是不可逆的。实际上，凡属心肌损伤的可治病因，大多都可由病史和简单的血液检验（如甲状腺功能试验）确定。

神经激素性激活和心脏重塑

无论心肌损伤起因如何，一旦左室心肌受累达到一定程度，则无论始发损害是否复见或已被适当治疗，心衰都会向前发展，自行加剧。这种发展的主要表现就是左室几何图形的改变，即心腔增大，更近于球形，这个过程即所谓心脏重塑（cardiac remodeling）。心腔大小的改变不但会使心壁承受的血流动力学应力作用加大，心脏作功能力减低，还会使通过二尖瓣和三尖瓣口反流的血量增多。这些影响回过来又会作用于重塑过程，使之持续存在和加剧，从而导致左室射血分数的减低。从心脏起始损伤到无症状性心室功能失常再到显症性心力衰竭，心脏重塑是必不可少的一步。

哪些因素会引起或加速心脏重塑？这里可能涉及到很多机制，但是大量证据表明内源性神经激素系统激活（第 55 章），在心脏重塑和心衰发展中起到关键作用。这些系统只有在急性心肌损伤后才会被激活，以后随着病情的发展而不断强化。循环或组织中去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ水平增高，单独或协同作用于心脏，而对衰竭心脏的结构和功能产生不良效应。这些神经激素因素不但由于促使末梢血管收缩而使血流动力学应力加剧，还能对心脏产生直接毒性作用，即促使心肌细胞进入程序性死亡（programmed death）（细胞凋亡，apoptosis）。神经激素因素还能促使心肌纤维化，从而使心脏结构和作功能力更为恶化。值得注意的是，心肌损伤后神经激素系统被激活和心脏重塑过程，通常都无症状。虽然射血分数减低而且还会继续发展，但病人往往在很长一段时期内，既无症状也无液体潴留迹象。这就是***左室功能失常的无症状期***。

液体潴留和末梢血管收缩

随着生理状态的继续恶化，神经激素系统激活的不良效应已不仅限于心脏，而且开始对肾和末梢血管产生有害影响。交感神经系统和肾素－血管紧张素系统作用于肾，造成钠与水分潴留；作用于末梢血管，促使血管收缩。这些情况都使衰竭的心脏负荷更为加重，并会进而引起肺充血症状和运动耐量减低。此即慢性心衰期。由于心功能每况愈下，血流动力学影响出现，已因神经激素系统作用而受累的肾与末梢血管改变更为加重。肾血流减低，影响肾脏排盐排水功能，而末梢血管中钠浓度增高又会影响其扩张能力。同样，局部血流减低还使内源性利钠肽（endogenous

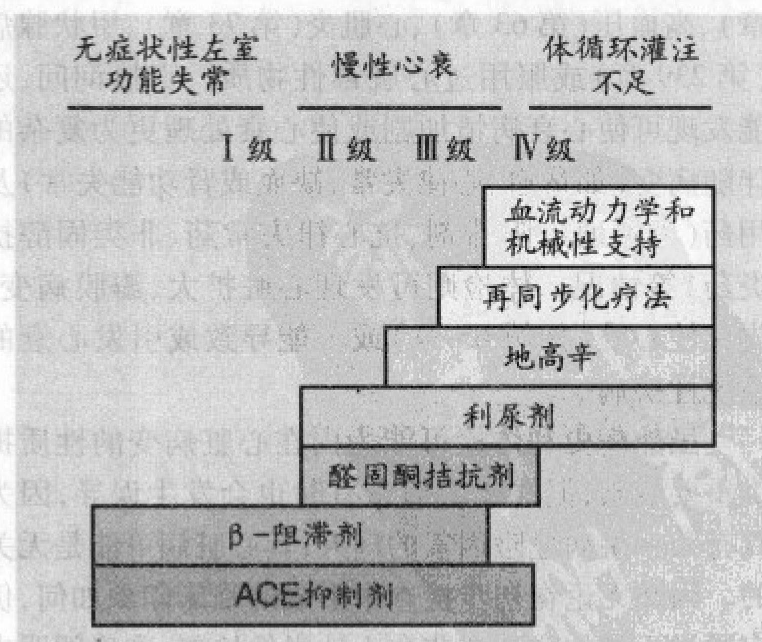


图 56-2 心衰各期的治疗对策。此图应与图 56-1 结合使用，详见正文。顶部分级系采用纽约心脏病协会提出的心衰分级标准（图 56-1）。ACE＝血管紧张素转化酶。

natriuretic peptides)生理作用削弱,正常情况下,它对血管收缩是能起到拮抗作用的。随着时间的流逝,神经激素和血流动力学因素作用终将导致症状加剧,临床状况恶化,此时左室射血分数继续减低则已甚微。

收缩功能衰竭

随着病情的发展,心肌最终会因功能性肌细胞丧失到一定程度,难以支持前向性血流和末梢灌注。心脏作功能力虽已下降,但由于交感神经系统的肌力和缩血管作用,以及肾素-血管紧张素系统对心脏收缩功能的支持作用,患者仍能生存,至少短期内如此。肾脏对盐与水分的潴留加剧,但由此引起的血管内容量扩充,已不能支持循环,而只能使肺与末梢充血更为加剧。这种状况是不能持久的,循环面临的威胁是非常直接的,病人只有在医院中通过积极内科治疗才能得到稳定,因此心衰末期的特征往往就是收缩功能的衰竭。

以上心衰4个发展时期,推进可快可慢,决定于心脏始发损伤的轻重和神经激素系统激活的程度。患者可死于4期中任何一期,症状轻微或无者常为猝死,而已有晚期症状者则常与泵功能衰竭有关。

确定适当治疗对策

4期心衰各有相应的特定疗法(图56-2)。尚未遭遇始发心脏损伤的病人,应努力减少为害心脏的疾病发生和影响。对已发生左室功能失常但尚无症状的病人,则须针对神经激素系统,以防心脏重塑和临床心衰的发生。已发生症状的病人,治疗对策首在解除液体潴留,减轻功能丧失,从而减少病情继续发展和死亡的风险。达到这些目标,一般都要采取联合治疗的对策,即以利尿剂控制盐与水分潴留,干预神经激素系统以减少交感神经系统和肾素-血管紧张素系统的不良影响,血流动力学方面亦常须积极干预,以提高心脏作功能力,减少末梢血管收缩。此外,对已因心衰直接危及生命而住院的病人,主要目的当是稳定十分脆弱的循环状况,保护效应器功能,直至诱发因素得以消除,或已能对基础病变切实进行矫治。这类病人一般皆需强劲的血流动力学或机械性支持(第103章)。以上情况提示:心衰早期,神经激素机制是主要的,而随着病情向末期的推进,血流动力学机制的关键作用即不断突显。

神经激素和血流动力学干预都能改善心脏作功

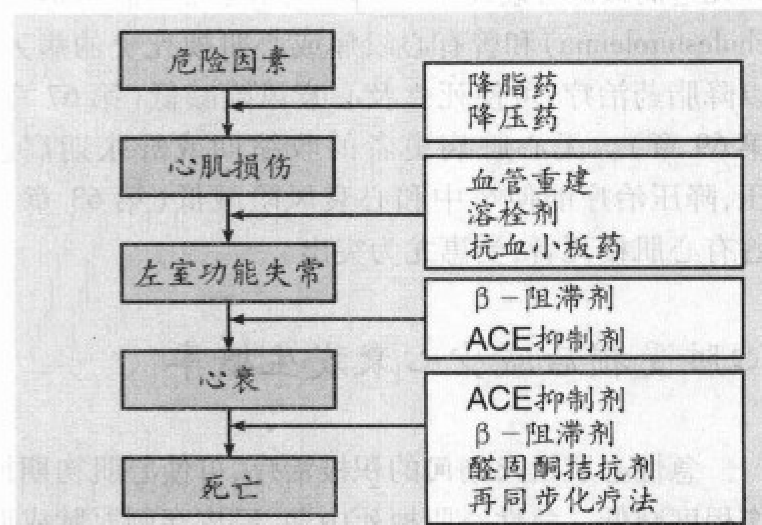


图56-3 心衰发生和发展过程以及已经证明的对各该阶段有抑制作用从而能对心衰自然病程产生积极影响的干预对策。ACE=血管紧张素转化酶。

能力,但其作用机制则不相同。一方面,药物以其对各心肌细胞收缩性能的直接刺激作用,可使射血分数提高。此举(应用正性肌力药物)虽能立即收到血流动力学效益,但却可能加剧神经体液系统的不良作用,从而加速心脏重塑进程。因此对因直接危及生命而住院病人,短期应用正性肌力药物可能是有益的,但长期治疗则可使发病率和死亡率增高。另一方面,药物对影响心肌细胞功能和活力的神经激素活化的拮抗作用,又能使射血分数增加。此举(应用血管紧张素转化酶〈ACE〉抑制剂和β肾上腺素能受体阻滞剂)能延缓心衰进展,而使无症状性左室功能失常及已有明确心衰症状的病人发生重大心脏事件的风险减低。但对心衰已达末期的病人,神经激素拮抗剂则会破坏自身稳定机制(homeostatic mechanisms),而这对维持病人此时的心脏收缩能力和体循环压力是至关重要的。以上情况说明:心衰治疗应着眼于针对各期推动病情发展的机制。

心衰的预防

减少心脏遭受始发损伤的风险,已遭损伤者减少心肌早期和继续丧失,可以预防心衰的发生。在心衰的各个时期,都可通过特定干预措施,控制心衰的发生和发展(图56-3)。

减低心衰始发损伤的风险

治疗高危病人的高血脂和高血压,可以减低心肌

梗死进而减低心衰发生的风险。高胆固醇血症(hypercholesterolemia)和曾有心绞痛或心肌梗死史的病人，以降脂药治疗，可使死亡及心衰风险减低(第67章，第69章)。无心脏病史者的收缩期或舒张期高血压，降压治疗能使卒中和心衰风险减低(第63章)，曾有心肌梗死者，受惠尤为突出。

心脏受损后减少心衰发生概率

急性心肌**梗死期间**的积极治疗，可使心肌初期损伤程度减低。急性心肌梗死中期，经皮穿刺冠脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty)和溶栓剂再灌注，能减少心肌损害，从而使无并发症心梗死病人以后发生心衰的风险减低，已合并心衰的心梗患者死亡风险亦可减低(第69章)。

不仅如此，急性心肌梗死的积极治疗，还能减少起始损伤向心肌其他节段的发展蔓延。近期梗死病人在β受体阻滞剂治疗下，再梗和死亡风险都可减低，特别是治疗开始时已有左室功能失常或心衰的病人(第69章)。同样，近期心梗病人应用ACE抑制剂，也能使再梗、心衰和死亡风险减低，特别是治疗开始时已有左室功能失常的病人。联合神经激素阻滞治疗(ACE抑制剂加β受体阻滞剂)可收相得益彰的良效。

最后，已确定为缺血或非缺血性左室收缩功能失常(射血分数<35%～40%)而症状甚微或无的病人，ACE抑制剂治疗能减少发生心衰的风险。同样，急性心肌梗死后有过心衰史的病人，以ACE抑制剂治疗，可使死亡风险减低。

心衰的门诊治疗

有左室收缩功能失常所致心衰症状的病人，在门诊治疗目的是：(1)控制液体潴留；(2)控制神经激素系统的激活(减少发病率和死亡率)；(3)控制症状和病废程度。

一般处理

有些一般处理，是大多数慢性心衰病人都应给予的。肥胖者应予减肥，烟民应戒烟，同时伴有的心脏病情况和危险因素(如高血脂)亦应积极处置。限钠一般中度，以便应用小量利尿剂，但限水一般皆无必要，除非病人已有中至重度低钠血症。多数病人虽不应参与重体力劳动及剧烈竞技项目，但仍应鼓励病人运动，避免卧床休息(除非是在急性失代偿期)，因为限制活动会使躯体脱适应①，增加病废程度。

特异性干预对心衰病人有适应也有禁忌之处。高血压(第63章)应予积极治疗，因为心脏负荷的减低，收缩和舒张功能都能受益。慢性心房颤动病人，应努力控制心室率(休息和活动时)。心房颤动病人和曾有栓塞史病人，应予抗凝剂(第59章)。无症状的室性心律失常(第60章)无需治疗，但持续性室性心动过速、心室颤动及由猝死复苏的病人，电生理器可使死亡风险减少。心衰病人易因抗心律失常药和钙通道阻滞剂的心脏抑制作用而发生心律失常(促心律失常效应，proarrhythmic effects)，故应避免这些药物。非类固醇抗炎药能抑制利尿剂和ACE抑制剂的作用，故可使心肾功能减退。

控制液体潴留的药物

慢性心衰病人治疗的第一步，是控制液体潴留。但左室收缩功能异常病人如无症状，无需此步治疗。

利尿剂

利尿剂抑制肾小管特定位点上钠与氯化物再吸收而解除钠潴留。常用利尿剂中，呋噻米(furosemide)、托拉塞米(torasemide)和布美他尼(bumetanide)作用于Henle袢(即袢利尿剂)，噻嗪类和美托拉宗(metolazone)作用于远端肾小管，保钾利尿剂则作用于集合管水平。

所有利尿剂都使尿量和钠排出增加，但其药学性质则不尽同。袢利尿剂可使钠排出分数增加到滤过负荷的20%～25%，促使游离水排出，甚至在肾灌注和肾功能减低时，亦可保持功效。噻嗪类利尿剂提高钠排出分数则仅为滤过负荷的5%～10%，游离水的排出则常减少，肾灌注和肾功能中度减低，即失去利尿作用。因此，袢利尿剂对心衰病人更为适宜。

临床作用

对照试验证明：利尿剂虽能使液体潴留的症状与

①physical deconditioning，指长期失重引起的心血管不良反应，可能与下肢血流转移至胸有关。

——译者

体征减轻,但不能长时间保持心衰病人的临床稳定性。惟利尿剂如与一种神经激素拮抗剂(如ACE抑制剂)合用,可使临床代偿风险减低。以上情况说明:利尿剂虽是任何心衰成功疗法的必需内容,但仅此治疗则仍嫌不足。

临床应用

利尿剂在心衰治疗中起到重要作用,理由有三:首先,只有利尿剂能充分控制心衰时的液体潴留。不用利尿药,心衰病人很难保持钠平衡,以ACE抑制剂取代利尿剂,则可导致肺和末梢充血。其次,在解除心衰症状上,利尿剂收效比其他任何药物都快,可在数小时至数日内,解除肺与末梢水肿,而洋地黄、ACE抑制剂及β受体阻滞剂等,可能须用药数周甚至数月,才能收到明显效果。第三,利尿剂还能协调其他心衰用药的反应,因为神经激素拮抗剂疗效是高度依托于钠平衡的。如利尿剂用量过低,血管内容积扩张将使ACE抑制剂的疗效受到压抑,而β受体阻滞剂的治疗风险则可增高。

利尿剂治疗一般由小量开始(表56-1),逐渐增量至使液体潴留的症状与体征解除。达此目的后,仍须继续长期应用利尿剂,以防盐与水分潴留复发。虽然利尿剂通常都以每日固定剂量给予,实则最好是根据病人体重改变调整剂量。心衰加重、肾功能下降时,小剂量利尿剂将难以收效,只有加大剂量或与作用于肾小管不同部位的利尿剂联合治疗。非类固醇抗炎药(NSAID)能减低利尿剂功效,而使其用药风险增加,故应避免。

注意事项

利尿剂的主要不良反应为:(1)电解质紊乱;(2)神经体液机制活化;(3)低血压和氮质血症。其他类型的副作用也有(如皮疹,听力障碍),但一般皆属特应性(idiosyncratic),或应用极大剂量时发生。

电解质紊乱

利尿剂可使钾、镁脱失,由此可能引起严重心律失常,特别是在洋地黄治疗期间。电解质流失与钠进入肾小管远端部位和以钠交换其他阳离子的增多有关,肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化可使此过程更为增强。同时应用ACE抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂或醛固酮拮抗剂,能防止利尿剂所致电解质紊乱。

表56-1

为慢性心衰推荐的常用药

	始量	以后用量
利尿剂		
呋噻米	20~40 mg 每日1~2次	调整至达干重(极量400 mg/d)
托拉塞米	10~20 mg 每日1~2次	调整至达干重(极量200 mg/d)
布美他尼	0.5~1.0 mg 每日1~2次	调整至达干重(极量10 mg/d)
美托拉宗	2.5~5.0 mg 每日1次	调整至达干重(极量20 mg/d)
ACE抑制剂		
卡托普利	0.25 mg 每日2次	调整至靶量(50 mg 每日3次)
依那普利	2.5 mg 每日2次	调整至靶量(10~20 mg 每日2次)
赖诺普利	2.5~5.0 mg 每日1次	调整至靶量(20~35 mg 每日1次)
雷米普利*	1.25~2.5 mg 每日2次	调整至靶量(5 mg 每日2次)
喹那普利	10 mg 每日2次	靶量未定(勿>40 mg 每日2次)
福辛普利	5~10 mg 每日1次	靶量未定(勿>40 mg 每日2次)
β受体阻滞剂		
卡维地洛	3.125 mg 每日2次	调整至靶量(6.25~25 mg 每日2次)
比索洛尔*	1.25 mg 每日1次	调整至靶量(10 mg 每日1次)
美托洛尔酒石酸盐*	6.25 mg 每日2次	调整至靶量(50 mg 每日2次)
美托洛尔(缓释型)	12.5~25 mg 每日1次	调整至靶量(200 mg 每日1次)
醛固酮拮抗剂		
螺内酯	12.5~25 mg 每日1次	调整至靶量(25 mg 每日1次)
洋地黄糖苷		
地高辛	0.125~0.25 mg 每日1次	靶量未定(≤0.375 mg/d)

*美国食物与药品管理局尚未批准用于慢性心衰的药物(2002年7月)。

神经体液机制活化

利尿剂能使心衰病人的内源性神经体液系统活化更为提高。这样的活化,可使病情进展风险增加,除非同时给予神经体液拮抗剂(ACE 抑制剂或交感拮抗剂)治疗。

低血压和氮质血症

利尿剂虽能使血压降低或引起氮质血症,但这些改变皆无症状,故亦无需特加治疗。只要病人还有液体负荷过重的体征,就可根据血压和肾功能的无症状性改变而减低利尿药剂量。

拮抗神经激素机制的药物

干扰内源性神经激素系统(如肾素－血管紧张素系统和交感神经)作用的药物,是以其对神经激素活性增高所致血管收缩的拮抗作用而使心衰症状缓解的。但是与传统治疗比较,主要优点还是抑制神经激素系统对心脏的毒性作用,使心衰的发展放慢。因此神经激素性干预已成为心衰治疗的必要内容,美国食物和药品管理局(FDA)已批准两个类型的神经激素拮抗剂可用于心衰的治疗:(1)ACE 抑制剂,作用于肾素－血管紧张素系统;(2)β 肾上腺素能受体阻滞剂,作用于交感神经系统。

血管紧张素转化酶抑制剂

ACE 抑制剂因能抑制血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ所需的酶而对肾素－血管紧张素起到干扰作用。但这类药物对心衰的良效,还不能完全以其对肾素－血管紧张素系统的作用来解释。由于 ACE 与激肽酶Ⅱ(kininase Ⅱ)是同一物,因此 ACE 抑制剂不仅干扰血管紧张素Ⅱ的形成,还会使激肽的作用加强,而激肽强化在介导 ACE 抑制作用中可能比血管紧张素抑制更为重要。ACE 抑制剂对心脏重塑的有利作用,血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂未必有之,同时应用激肽拮抗剂,ACE 抑制剂的这种有利作用即不复有。此外,同时应用阿司匹林,因其能阻断激肽介导的前列腺素合成,将使 ACE 抑制剂在血流动力学和预后方面的效果削弱。

FDA 已核准 5 种 ACE 抑制剂,可用于慢性心衰的治疗,它们是:卡托普利(captopril),依那普利(enalapril),赖诺普利(lisinopril),喹那普利(quinapril),福辛普利(fosinopril)(表 56-1)。雷米普利(ramipril)则被批准用于急性心肌梗死后心衰的治疗。

临床作用

获准用于心衰治疗的所有 ACE 抑制剂,其临床血流动力学功效,都已为双盲安慰剂对照试验所证实。经此治疗,可使左室射血分数提高,左室心腔减小,二者皆提示对心脏重塑过程当有良好功效。ACE 抑制剂解除呼吸困难,提高运动耐量,减少因心衰致需加剧紧急处理的风险。以上效益无论轻度、中度和重度症状的病人,亦无论是否接受洋地黄治疗,皆可收到。但有液体潴留史者,不能在利尿剂之前应用 ACE 抑制剂,亦不可以其代替利尿剂,因为患者需以利尿剂保持钠平衡,防止末梢水肿和肺水肿的发生。虽然如此,ACE 抑制剂可以减少大剂量应用利尿剂和补充钾盐的需要,还可使激烈利尿治疗的很多不良代谢效应(如血钾和血钠减低)减轻。

此外,还有几项长期试验证明:对已接受洋地黄和利尿剂治疗的缺血和非缺血性心肌病患者,ACE 抑制剂能减低死亡风险,减慢心衰的发展。[1,2]据“左室功能失常研究”(SOLVD)的治疗试验,轻至中度症状病人应用依那普利,各种病因性死亡率减低 16%($P=0.004$),因心衰而致死或住院的风险减低 26%($P<0.001$)。另据“北斯堪的那维亚依那普利存活率协作研究”,症状严重病人应用依那普利,死亡风险减低 27%($P=0.003$)。综观所有研究,ACE 抑制剂对心衰病人的死亡和住院率,似皆能减低 20%～30%。而且 ACE 抑制剂对病人存活率的效果,比与直接作用的血管扩张剂(如肼屈嗪〈hydralazine〉和硝酸异山梨醇〈isosorbide dinitrate〉)联合治疗更好。此外,还已证明 ACE 抑制剂对左室功能障碍及急性心肌梗死后心衰病人(第 69 章),亦可使其死亡率减低。

临床应用

由于 ACE 抑制剂能改善心衰的自然病史,因此一切左室收缩功能失常所致心衰病人,除非不能耐受这类药物或有禁忌证存在,都应接受此药治疗。医生也不要等到病人对其他药物治疗发生抵抗性后,再为启用此药,因为病人可能在等待期间死亡,而要是及早启用此药治疗的话,也许就不致死亡。现有资料都认为,没有任何特定类别的病人应该推迟 ACE 抑制剂的应用,即使是低血压和肾功能障碍病人。就是并未感受到症状缓解的病人,一般也应坚持用药。

ACE 抑制剂治疗,一般由小剂量开始,充分耐受后,再逐渐增量。通常要一直增加到类似临床试验中所用剂量(靶剂量),减低发病率和死亡率的功效,就是在这样剂量的试验中得到确认的。各种 ACE 抑制剂的起始剂量如:卡托普利,6.25 mg 每日 3 次;依那普利 2.5 mg 每日 2 次;赖诺普利 2.5 ~ 5.0 mg 每日 1 次(表56-1)。ACE 抑制剂的靶量是:卡托普利 50 mg 每日 3 次;依那普利 10 ~ 20 mg 每日 2 次;赖诺普利 20 ~ 35 mg 每日 1 次。就减少住院风险而言,大剂量比小剂量更为有效。可能要经过数周至数月治疗,才能见到明显临床效果。

由于液体潴留能削弱 ACE 抑制剂疗效,因此在启用这类药物前,必须肯定利尿剂已用到最适剂量。利尿治疗开始后,也须进行严密监护,如病人感到血压减低症状或肾功能发生有临床意义的重要改变,即应酌为减量。非类固醇抗炎药能使 ACE 抑制剂疗效减低,风险增加,故须避免。

注意事项

ACE 抑制剂的不良反应,与其以下两种血流动力学作用有关:(1)对血管紧张素的抑制作用;(2)对激肽作用的强化。

与血管紧张素抑制有关的不良反应 治疗早期即可出现血压减低和尿素氮增高,但一般皆无症状,故亦无需特异治疗。但如低血压已伴有头昏或视力模糊,或肾功能已明显下降,则除非尚有液体潴留,即应减低利尿剂量。补充钾剂及选用保钾利尿剂者,可能发生钾潴留,对此只要调整剂量,即可消失。大多数低血压、氮质血症及血钾增高病人,处置时都无需停用 ACE 抑制剂,因此已有这些早期反应的病人,大多数(约 90%)仍不失为 ACE 抑制剂治疗的合适对象,并能长期耐受 ACE 抑制疗法。

与激肽作用强化有关的不良反应 血管水肿(angioedema)的发生率虽不到 1%,但因可能危及生命,故如遇此病,则在患者有生之年,一切 ACE 抑制剂皆不宜用。约 5% ~ 15% 接受 ACE 抑制剂治疗病人发生干咳,通常在治疗最初数月内发生,停药 1 ~ 2 周即可消失,但再次用药不出数日又会再发。接受 ACE 抑制剂治疗的病人发生咳嗽,还应寻找其他病因(特别是肺充血),只有停用 ACE 抑制剂后咳嗽消失、再次用药后又归复发,才能确认该药所致。由于咳嗽是与所有 ACE 抑制剂的共同作用有关,故如发生,即应停用这类药物,改以其他药物(如血管紧张素 Ⅱ 受体拮抗剂)干扰肾素 - 血管紧张素系统。

β 肾上腺素能受体阻滞剂

虽然多数内科医师都被告知:不要给心衰病人应用 β 受体阻滞剂,但是近来却有证据表明:这些药物对心衰病人仍能收到重要临床效益。像 ACE 抑制剂一样,β 受体阻滞剂也能干扰内源性神经激素系统的不良作用,对已陷于衰竭境地的心脏来说,可以促使心肌肥大、缺血、心律失常、血管收缩、液体潴留和细胞死亡。由于这些有害作用是通过 3 种不同的肾上腺素能受体(α_1, β_1, β_2)介导的,因此能阻断多种受体的药物,对儿茶酚胺诱导性心肌病的防护作用,比只能阻断 1 种受体的药物要好。现有 β 受体阻滞剂中,只有卡维洛尔(carvedilol)和美托洛尔(metoprolol)已获 FDA 批准用于心衰的治疗。

临床作用

有几种 β 受体阻滞剂的临床和血流动力学效益,已为双盲安慰剂对照试验所证实。应用这些药物治疗,可使左室射血分数改善,左室心腔减小,二者皆可提示对心脏重塑的良效。β 受体阻滞剂缓解症状,改善临床状况,这些效益已从轻至中度和中至重度症状病人身上见到,而无论其是否接受过洋地黄治疗。临床实践中,β 受体阻滞剂常与 ACE 抑制剂合用,两种神经激素拮抗剂合并应用,预计能收到累加效果。

此外,还有几项长期试验证明:已接受洋地黄、利尿剂和 ACE 抑制剂治疗的缺血和非缺血性心肌病病人,β 受体阻滞剂能使其死亡风险减低,心衰发展延缓。●● 在美国卡维洛尔研究项目(U. S. Carvedilol Program)中,轻至中度症状病人应用卡维洛尔,可使各种病因性死亡率减低 65%($P < 0.001$),因心血管性病因而致住院及死亡风险减低 36%($P < 0.001$)。另据美托洛尔 CR/XL 心衰随机试验(MERIT-HF),轻至中度衰病人应用美托洛尔,可使死亡风险减低约 35%($P < 0.001$),因心衰而住院及死亡风险减低 31%($P < 0.001$)。在第二次心功能不全比索洛尔研究(CIBIS Ⅱ)中,中至重度心衰病人应用比索洛尔,可使死亡风险减低 32%($P < 0.001$),因心衰而须住院的次数减少 32%($P < 0.001$)。而在卡维洛尔前瞻性累计存活研究(COPERNICUS)中,严重症状者应用卡维洛尔,可使一切病因性死亡率减低 35%($P < 0.001$),心衰所致住院及死亡风险减少 31%($P < 0.001$)。综观各项研究,β 受体阻滞剂似能使已接受 ACE 抑制剂的心衰病人,死亡风险和住院风险都减

低约30%～40%。无论心衰病因和程度如何，影响幅度都相似。还已证明：β受体阻滞剂可使急性心肌梗死（第69章）后发生左室功能障碍及心衰的病人，死亡率减低。近期资料提示：在减低死亡率上，卡维洛尔作用比美托洛尔明显为优，也许是由于它的综合性抗交感作用较强的缘故。[5]

临床应用

由于β受体阻滞剂对心衰自然病史的良好影响，因此一切左室收缩功能失常的心衰病人，除非对此禁忌或不能耐受此药治疗，都应接受一种β受体阻滞剂。不要等到发现病人对其他药物已有抵抗性后才启用β受体阻滞剂，因为病人可能在推迟期间死亡或病情恶化，而如及早应用β受体阻滞剂，这些发展可能得到防止。即使病人从症状上未觉有何效益，亦应坚持用药。但是对Ⅳ级症状病人和接受静脉注射药物治疗的心衰病人，是否应在病变的终末期应用这类药物，则尚无充分资料证明其疗效和安全性。此外，支气管痉挛性病变及晚期传导阻滞病人，不应接受β受体阻滞剂治疗。

β受体阻滞剂治疗一般由极小量开始，充分耐受后，逐渐增量（表56-1）。通常都应用到已由临床试验确定可使发病率与死亡率减低的类似剂量。β受体阻滞剂起始用量，卡维洛尔为3.125 mg每日2次；比索洛尔每日1.25 mg，美托洛尔（缓释型）每日12.5 mg。β受体阻滞剂长期用量如卡维洛尔6.25～25 mg每日2次；比索洛尔每日10 mg，美托洛尔（缓释型）每日200 mg。像ACE抑制剂一样，临床效验可能也要数周至数月才能显现。

由于液体潴留能增加β受体阻滞风险，故医师必须肯定利尿剂已用达最佳剂量后，再为启用β受体阻滞剂。治疗开始后，仍须对利尿剂治疗进行严密监护，因如病人感觉体重明显增加或心衰症状加重，可能还须酌增利尿剂量。

注意事项

像ACE抑制剂一样，β受体阻滞剂的不良副作用，也与神经激素的活性改变直接有关。治疗开始阶段即可发生，但一般都不重，可对配伍治疗酌加改变，一般可在治疗数日或数周后消失，需要停药的情况不多。临床试验中，大多数（>85%）心衰病人都能耐受β受体阻滞剂的短期及长期治疗。

低血压 扩血管性副作用可在治疗开始24～48小时内出现，或在增加剂量后发生，但一般无需改变β受体阻滞剂及基础药物剂量，即可在继续用药中消失。还可以错开β受体阻滞剂与ACE抑制剂用药时间的方法，减少低血压发生风险。

液体潴留 启用β受体阻滞剂治疗能引起液体潴留，通常表现为体重的无症状增加，但亦可严重到使心衰症状加剧。体重增加一般出现在治疗开始后3～5日，或在增量后发生。医生应要求病人每日自己称量体重，如发现无症状性增加，应立即增加同时配伍的利尿剂用量，直至体重恢复到治前水平。

心动过缓和传导阻滞 β受体阻滞剂治疗可使心率减低，心脏传导发生改变，以致发生心动过缓和传导阻滞。这些改变一般皆无症状，但亦可严重到引起显著性低血压。如心率减至每分钟50次以下，或发生第二度或第三度传导阻滞，β受体阻滞剂即应减量。有些病人可能为用受体β受体阻滞剂而须考虑心脏起搏。

醛固酮拮抗剂

醛固酮虽然通常都分类为保钾利尿剂，但阻断醛固酮作用的药物（如螺内酯）有拮抗内源性神经激素作用，后者对心脏有不良影响，而与钠平衡无关。据“随机性螺内酯评估研究”（RALES），现有或近期发生Ⅳ级症状的接受ACE抑制剂治疗病人，加用小剂量螺内酯（每日12.5～25 mg），可使死亡风险减低25%～30%，因心衰而住院的风险减低约35%（$P<0.001$）。[●]这条原则已由近来的一项研究得到加强，即心肌梗死后发生左室功能失常的病人，应用另一醛固酮拮抗剂伊普利酮（eplerenone）（每日50 mg）可使死亡率风险减低15%。[●]因此晚期心衰病人小剂量螺内酯治疗是值得考虑的。但此举尚未为FDA批准。

用于解除症状和减轻病废的药物

洋地黄

洋地黄糖苷（digitalis glycosides）是以其对钠钾三磷酸腺苷酶（Na^+，K^+-ATP酶）的抑制作用而对心衰病人收到治疗效果的。心脏中此酶抑制，可使心肌收缩功能增强，几十年来，洋地黄对心衰的疗效，就归结于这种正性肌力作用（positive inotropic action）。但是洋地黄对迷走传入中Na^+，K^+-ATP酶的抑制，则可使心脏压力感受器致敏，从而使中枢神经系统交

感性冲动的发放减少。加之洋地黄对肾内 Na^+,K^+-ATP 酶的抑制,还使肾小管对钠的回收减低,故可因进入远端肾小管的钠量增多,而使肾素分泌受到抑制。以上情况使人想到:除增加心肌收缩功能外,洋地黄还可以其对神经激素系统活化的削弱而产生重要的扩血管效应。

200 年来用于心衰治疗的洋地黄糖苷何可胜数,但美国目前最常用的则是地高辛(digoxin)。安慰剂对照试验中作过评估的主要糖苷就是地高辛。

临床作用

对照研究表明:地高辛可使轻至中度心衰病人的症状改善,生命质量提高,运动耐量增加。无论基础心律(窦性心律或心房颤动),心衰原因(缺血或非缺血性心肌病)及配伍治疗(合并 ACE 抑制剂与否)情况如何,都能收到以上效果。加用地高辛,对临床情况和射血分数都能收到良好效果,而停用地高辛,临床和血流动力学情况都会恶化。但是一项长期临床对照试验指出,地高辛不能减低死亡风险,对住院和死亡的联合风险,也只略有减低。[8]以上结果说明:地高辛对心衰的主要疗效是缓解症状和改善临床状况。

临床应用

对心衰病人来说,地高辛不失为改善临床状况的方便、价廉而又能充分耐受的药物。但是由于发现此药对心衰进展实无功效可言,因此已不大强调早期用药,而是在其他药物治疗后,如仍有症状存在,随时启用本品。心房颤动而反应性心室率快的心衰病人,地高辛是较好的治疗药物(第 59 章)。但对无症状病人不宜推荐本品治疗,急性失代偿性心衰病人,也不宜以本品求得病情的稳定。

地高辛起始和维持量一般为 0.25 mg/d(表 56-1)。老人(>70 岁)和肾功能障碍(血清肌酐 >1.5 mg/dL)病人,应用较小剂量。控制心房颤动的心室回应率,可能需用较大剂量。虽然常以地高辛血清水平指导用药,实际上没有多少证据支持这样做法。窦性心律时,药物水平与疗效之间并无关系,而心房颤动时以心室回应率监护用药,也比药物血清水平为优。

注意事项

地高辛的主要不良反应有:(1)心律失常(如异位和折返心律、传导阻滞等);(2)胃肠症状(如食欲不振、恶心呕吐);(3)神经症状(如视觉失常、定向障碍、精神错乱)。这些副作用通常是在血清地高辛水平 >2 ng/mL 时出现,但血清水平较低时亦可发生洋地黄中毒,特别是伴有血钾或血镁减低时。同时应用奎尼丁、维拉帕米、螺内酯、氟卡尼(flecainide)、普罗帕酮(propafenone)和胺碘酮(amiodarone)可使血清地高辛水平增高,而使发生不良反应的风险增加。高度传导阻滞病人除非已装起搏器,不可应用地高辛。

小剂量地高辛,大多数心衰病人都能充分耐受。不良反应主要发生在大量用药时,但通常无需大量用药即可收到临床效益。虽然如此,人们一直关心的是:短期应用时似能充分耐受的剂量,长期应用时可能对心血管产生不良反应。一项大规模试验表明:当所用地高辛剂量产生的血清水平在中毒范围以下时,除心衰外的其他心血管事件有关的住院和死亡数似会增加。这些情况使人想到:即使小剂量地高辛,也有可能对心脏产生不良反应。

慢性心衰的处理途径

综上所述,可以将有心衰症状病人的正确处理,归纳为以下规范途径(图 56-4)。

第一步:确定心衰诊断

凡因呼吸困难或疲劳而使运动或日常活动受到限制的病人,都应检查是否存在心衰。检查应由二维超声心动图开始,以确定可能通过手术矫治的瓣膜、心包和大血管病变,并可对心室功能失常的类型和程度作出定量评估。应注意把左室收缩功能失常(射血分数≤40%)与左室功能尚能保存(射血分数 >40%)的病人区分开来。

努力确定和治疗并存疾病(如贫血、甲状腺疾病),同时应用的可使心衰症候加剧的药物(如钙通道阻滞剂、抗心律失常药、非类固醇抗炎药等),应予停用。呼吸窘迫病人、有证据表明效应器灌注不足或液体负荷过重病人以及有严重并发症的病人,都应住院接受静脉注药治疗[如利尿剂、血管扩张剂和(或)正性肌力药],以使临床情况迅速取得稳定。

第二步:以利尿剂开始治疗,稳定症状

由于液体潴留的影响至关紧要,因此有心衰症状的病人大多都须应用利尿剂,并须对钠施加中度限制。利尿剂用量应调整到已无液体潴留迹象,即末梢

水肿消失，或颈静脉压恢复正常。达到这些初步目标后，利尿剂治疗仍须长期保持，以防液体潴留复发，利尿剂量亦须不断调整，以保持无水肿和处于干重状态。如不坚持这些原则，致使利尿剂使用不足，不仅会破坏这些药物解除症状的能力，还会影响 ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂收到安全、良好的疗效。随着心衰的发展和肾功能的下降，患者可能对小剂量利尿剂作用出现抵抗性，只有加大剂量或添用另一药物（如美托拉宗）才能收效。

第三步：应用 ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂以稳定病情

利尿剂不能防止病情的发展，因此收缩功能失常的心衰病人不能只以利尿剂治疗，即使在利尿剂治疗下症状业已消失。利尿剂治疗收效良好的病人，还应接受另一治疗，以阻断神经激素系统作用（ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂）。神经激素抑制剂的应用不能只限于利尿剂治疗无效的病人，因为病人可能在推迟用药期间死亡，而心衰末期和持续性液体潴留病人，

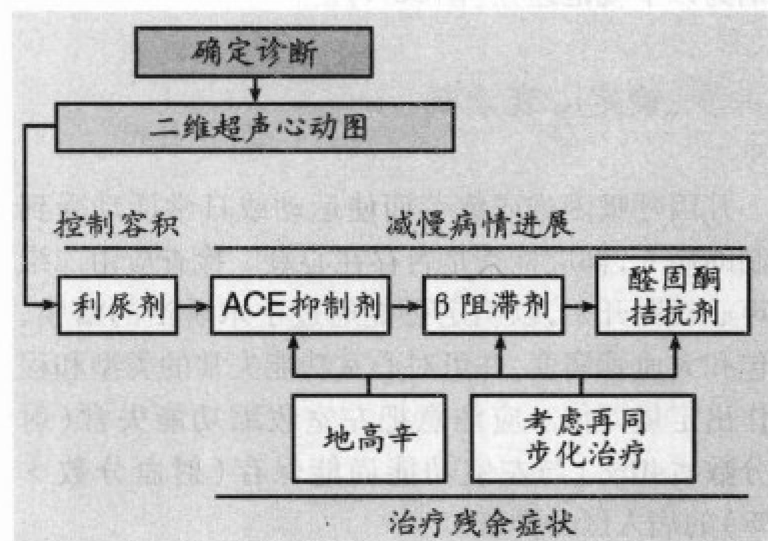


图 56-4 慢性心衰的处理途径。第一步：确定诊断。二维超声心动图能对心室功能异常的类型和程度作出定量评估，确定可由手术矫治的瓣膜、心包及大血管病变。第二步：应用利尿剂控制容量负荷。利尿剂剂量应调整到已无液体潴留征象存在，表现为末梢水肿消失或颈静脉压恢复正常。第三步：应用 ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂延缓病情进展。即使应用利尿剂已使症状控制，ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂合并治疗仍不可少，以减低死亡和住院风险。第四步：地高辛治疗一切残余症状。有些医生对一切收缩功能失常并接受利尿剂治疗的有症状病人，都以地高辛治疗；有些医生只对那些虽经利尿剂、ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂治疗仍有症状的病人，启用地高辛。虽经其他治疗仍有症状持续存在的 QRS 增宽病人，可考虑再同步化治疗。ACE = 血管紧张素转化酶。

ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂亦常难奏效。轻、中、重度心衰病人，都应首先开始 ACE 抑制剂治疗，先用小量，早期耐受不良的病人，也要千方百计使治疗坚持下去。为减少不良反应发生风险，可能要更换利尿剂。以 ACE 抑制剂治疗的Ⅱ、Ⅲ度心衰病人，无论临床疗效达何程度，都应加用一种 β 受体阻滞剂。先由小量开始，以后适当增量，早期耐受不良的病人，也要千方百计使治疗坚持下去。像 ACE 抑制剂一样，为减少不良反应，利尿剂可能也要更换。现有或近期发生Ⅳ级症状的病人，ACE 抑制剂外，加用螺内酯也是值得考虑的。

只有 ACE 抑制剂与 β 受体阻滞剂联合应用，才能在延缓病情发展上取得最佳效果。ACE 抑制剂似能使住院和死亡风险减低 20% ~30%，加用 β 受体阻滞剂，还可使发生临床重大事件的风险再减低 30% ~40%。但 ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂治疗不要同时开始。应在病人已由适量 ACE 抑制剂治疗取得稳定后，再开始应用 β 受体阻滞剂。

第四步：仍有症状持续存在的病人加用地高辛治疗

由于地高辛的疗效主要与其改善症状和临床状况的作用有关，故可随时用于缓解症状。有些医师对一切接受利尿剂治疗并有收缩功能失常症状的病人，都用地高辛；有些医生则只对虽经利尿剂、ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂治疗仍有症状的病人，应用地高辛。伴有房性心律失常（如心房颤动）病人，地高辛尤为适用。

心衰病人的其他治疗对策

不能耐受 ACE 抑制剂病人的用药

不能耐受 ACE 抑制剂治疗的病人，有两类药物可用。但对耐受 ACE 抑制剂并无困难的病人，二者皆不宜推荐。

血管紧张素受体阻滞剂

血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂如洛沙坦（losartan）、法沙坦（valsartan）、伊贝沙坦（irbesartan）、伊普沙坦（eprosartan）、卡地沙坦（cardesartan）等，因阻断血管紧张素Ⅱ与其受体的相互作用而使肾素 - 血管紧张

素系统作用受到干扰。这个机制与ACE抑制剂是不同的,与激肽的厚聚无关,因此它们在心衰时的作用可能与ACE抑制剂的情况不同。在氯沙坦(Losartan)心衰存活率研究(ELITE Ⅱ)中,血管紧张素Ⅱ拮抗剂卡托普利对存活率的影响稍逊于ACE抑制剂,特别是对接受β受体阻滞剂的病人。在缬沙坦(Valsartan)心衰试验(Val-HaFT)中,血管紧张素Ⅱ拮抗剂缬沙坦证明能使未应用ACE抑制剂病人的心衰死亡及住院风险减低,但已用ACE抑制剂者加用本品则无何作用,而对已联合应用ACE抑制剂及β受体阻滞剂者则可能有不利影响。鉴于以上原因,以前未用过ACE抑制剂的心衰病人,不应选用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,对ACE抑制剂耐受并无困难的人,也不应以这类药物取代ACE抑制剂。由于咳嗽或血管性水肿不能耐受ACE抑制剂的病人,可以应用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。●,●

肼屈嗪和硝酸异山梨醇

虽然直接作用的扩血管剂对心衰病人能收到短期血流动力学功效,但长期应用不能改善症状,而且临床对照试验表明能使心衰和死亡风险增加。在作过评估的药物中,只有肼屈嗪与硝酸异山梨醇合用,收效差强人意。有人报道联合应用这两种直接作用的扩血管剂,可使接受洋地黄和利尿剂治疗的心衰病人死亡风险减低。但在减少住院次数上,则无何影响,长期应用二药,很多病人都难以耐受。再者,与ACE抑制剂比较,肼屈嗪-异山梨醇合用虽在运动分数和运动耐量上收益较大,但死亡风险却是增高的。此外,对接受ACE抑制剂或β受体阻滞剂治疗的病人,应用肼屈嗪和硝酸异山梨醇的经验还很有限。正是出于以上各种原因,肼屈嗪和硝酸异山梨醇无论联合或单独用于心衰治疗,皆未取得FDA批准。

因此,未用过ACE抑制剂的心衰病人,不应给予肼屈嗪与硝酸异山梨醇联合治疗,能耐受ACE抑制剂的病人,也不应以该二药取代ACE抑制剂。只有由于低血压或肾功能失常而不能耐受ACE抑制剂的病人,始可以肼屈嗪-硝酸异山梨醇联合治疗。单独硝酸盐或单独肼屈嗪治疗慢性心衰,亦乏佐证可资支持。

伴有心脏疾患的治疗用药

很多心衰病人同时还有必须积极处理的心脏疾患。有心绞痛症状的心衰病人,应高度考虑冠脉重建术,因为此举可使发生重大心脏事件的风险减低。不能实施血管重建或重建未能成功的病人,可予硝酸盐和β受体阻滞剂以及氨氯地平(amlodipine)。利尿剂、ACE抑制剂和β受体阻滞剂是心衰并有高血压病人的优选疗法(第63章)。

心衰病人房性心律失常甚为常见,如心室回应率甚高,可使症状加剧,还可能使内在病变发展加速。虽然防止房性心律失常是非常理想的,但大多数抗心律失常药都难以安全有效地达到这一目的。最可能抑制心衰病人房性心律失常的,当推胺碘酮,但此药因其明显毒性很难广泛应用。因此对已充分立足的房性心律失常,很多医生已不企图恢复窦性心律,而是着重以洋地黄和β受体阻滞剂控制反应性心室率快,以抗凝剂减少栓塞事件的风险。如经此处理仍未使反应性心室率减低,就应考虑胺碘酮或射频消融(radiofrequency ablative procedures)。

大多数心衰病人都有频发复杂室性心律失常,但如无症状,不会导致或预示猝死的发生,因此无需治疗。这些病人出现室性心律失常,可能是反映内在心脏病的严重性,故以减少病情发展风险的措施进行处理,可能收效。如有电解质平衡失调,应尽力矫治。如为直接威胁生命的室性心律失常(持续性室性心动过速或心室颤动),或方由猝死复苏,则埋藏式心脏电复律除颤器(implantable cardioverter-difibrillator)可使致死性复发风险减低(第60章)。急性心肌梗死幸存者,如射血分数低,无论有无心衰症状,安装心脏电复律除颤器(cardioverter-defibrillator),都可使死亡风险减低。●在第二次多中心自动除颤器埋藏研究(MADIT-Ⅱ)中,心衰症状轻微或无以及未因电生理检查获选而预防性安装电复律除颤器的心肌梗死后病人,死亡风险亦可减低31%($P=0.016$)。但这些结果能否用于症状较重及无冠脉病者,仍待澄清;再者,这些器材是否会增加心衰的住院风险,也还令人关注。为解决这些问题,已有其他研究推出和进行中。

中至重度心衰病人中,约1/3由于左、右心室激动不同步,体表心电图上出现QRS复波增宽。这样的不同步可能引起血流动力学改变,有些病人还有由此产生的症状。起搏器以同步方式电激动左右心室,加强心室收缩,减少因间壁迟延激动而产生的继发性二尖瓣反流,可使不同步收缩减轻。随机安排心脏再同步化治疗(resynchronization therapy),可使症状改善,死亡率大为减低。●条件适合病人,再同步化治疗可与埋藏式电复律除颤器联合应用。

由于运动减弱而扩张的心腔内,血流淤滞,故扩张

型心肌病时发生心脏血栓和栓塞事件的风险增高。但是现在还不清楚，是不是所有射血分数减低的病人，都应接受抗凝治疗，即使已知心腔内匿有血栓。由超声心动图发现的心脏血栓，大多都不会产生栓子，而与栓塞事件有关的血栓，大多是不能窥悉的。抗凝疗法主要是为有过栓塞事件或心房颤动病人推荐的。

心衰病人应回避的药物

停用已知能对心脏功能产生不良影响或与已属肯定有效药物产生不良反应的药物，可使心衰病人情况大为改善。

阿司匹林和非类固醇抗炎药　前列腺素在稳定循环和很多心衰用药的作用上都有重要作用。它们是内源性血管扩张剂，当末梢血管收缩时可为心脏解除负荷；肾灌注不足时，则可支持肾小球滤过功能。利尿剂的排钠作用和 ACE 抑制剂的扩血管效应，部分是由内源性前列腺素释出介导的。由于以上这些原因，如用阻断前列腺素合成的药物，可使心肾功能减低，临床情况恶化，特别是正在接受利尿剂和 ACE 抑制剂治疗的肾灌注不足病人。因此，大多数心衰病人都不应接受非类固醇抗炎药。

有关避免应用前列腺素合成药的建议，是否应把阿司匹林包括进来，尚有争议。阿司匹林在心衰病人中，应用甚广，对冠心病者意在减少缺血性心肌事件的复发率，而对冠脉正常的病人，则旨在减少系统性栓塞事件的发生。但由于阿司匹林对激肽介导性前列腺素合成的干扰，心衰病人服用本品可使 ACE 抑制剂的血流动力学作用削弱。大规模多中心协作研究发现：应用阿司匹林，可使 ACE 抑制剂对病人存活率的改善作用丧失，对心血管发病率的影响亦被削弱。因此有些医生对正接受 ACE 抑制剂治疗的心衰病人，更愿选用非阿司匹林血小板抑制剂如氯吡格雷（clopidogrel）（第 194 章）。

钙通道阻滞剂　钙通道阻滞剂虽然都是末梢血管扩张剂，但对心衰症状并无改善作用，也不能提高运动耐量。恰恰相反，短期或长期应用这类药物，还会对心血管系统产生严重不良反应，包括血压剧降、心衰加剧、肺水肺、心源性休克等。同一药物（如尼非地平，nifedipine）无论是短期还是长期应用，亦无论所用是此类药物中的新品还是旧药（如非洛地平〈felodipine〉和米贝地尔〈mibefradil〉），都会发生这些不良效应。因此，医生不应给心衰病人应用钙通道阻滞剂，治疗心衰病人的心绞痛；对心房颤动和低血压，大多数钙通道阻滞剂都须回避。现有这类药物中，只有氨氯地平可以安全用于晚期病人，是有充分证据支持的。

抗心律失常药　抗心律失常药虽能抑制心衰病人的室性心律失常，但并未证明可使猝死风险减低。恰恰相反，短期或长期应用这些药物，能对心血管系统引起严重不良反应，包括心衰的加重、危及生命的心律失常和死亡。大多数类型抗心律失常药，包括Ⅰ类（恩卡尼〈encainide〉、氯卡尼〈flecanide〉、美西律〈mexiletine〉）和Ⅲ类（D-索他洛尔，D-sotalol）药物，都已发现这些不良反应（第 108 章）。胺碘酮报道的结果则不一。因此，心衰病人的室性心律失常，无论其发生频度及复杂性如何，如无症状，就不应轻试抗心律失常治疗。但对快速心房颤动和破坏血流动力学稳定性的室性心动过速及心室颤动，抗心律失常药物治疗可能是有用的。

门诊静脉注射正性肌力药疗法　正性肌力药如多巴酚丁胺（dobutamine）和米力农（milrinone）短时静脉注射，虽能收到明显血流动力学效益，但长期用药并未发现对症疗效，且与猝死风险增高有关。除洋地黄外，所有这类药物都已有过这样的毒性报道，无论是口服还是静脉注射，亦无论是持续还是间断用药。由于尚无资料证实疗效，而又对其毒性反应深为优虑，因此正性肌力药的间歇性静注疗法，不宜推荐为长期治疗对策，即使是终末期心衰病人。

因心衰住院病人的治疗

大多数心衰病人都能在门诊处理，但也有近 1/3 心衰病人每年都需住院治疗。需要住院诊治的主要症候是：（1）利尿剂口服治疗无效的液体负荷过重（如顽固性末梢水肿）；（2）重度呼吸窘迫并可能伴有低氧血症（如急性肺水肿）；（3）症状顽固，效应器灌注不足而须静注治疗。每项症候都反映一种病理生理机制的加剧，这些机制在心衰的发生中都有一定作用，即顽固性水肿反映钠与水分潴留过多；急性肺水肿是血管极度收缩的结果；而体循环灌注不足有关的顽固性症状，则是心肌收缩功能衰竭的最终后果。以上症候可以同时存在于同一病人。

这些症候在处理上都有一条共同原则，即由于生命立即面临威胁的紧迫性，必须仰仗短期血流动力学干预，尽快求得临床情况的稳定。如果该症候是由于膳食或用药改变所致，或为某一可治并发症的出现

(如心律失常、肺炎、肾衰竭),则血流动力学支持可望逐渐撤出,改以长期门诊治疗的对策。但如这些症候的出现已是晚期疾病的终末表现,内科治疗徒劳无功,则血流动力学支持必须持续不懈,直至已能取得确切的机械性解决(如心脏移植;第125章)。无论哪种情形,以心衰失代偿而住院治疗的病人,神经激素活化都已不是治疗目的。实际上,对病情危急的病人来说,交感神经系统活化对心肌收缩性能和系统血压的支持作用,可能是有助于保持循环稳定的。因此在这种情况下应用神经激素拮抗剂(ACE抑制剂)和β受体阻滞剂,常无功效甚至可能是有害的。

口服利尿剂无效的液体负荷过重(顽固性末梢水肿)

心衰病人常因利尿剂治疗无效的浮肿持续存在而住院。这类病人的特点是体重常见明显增加,并有胸膜积液、腹水和末梢高度浮肿。液体潴留程度可极严重,以致浮肿本身即可使人处于病废境地,而须以机械方法清理积液,以缓解症状。发生这种情况的常见原因是在膳食或服药上未遵医嘱。果系如此,则恢复早先治疗方案,即可迅速取得临床稳定。但有些病人发生顽固性水肿,表明是左右心室衰竭的加深。右室衰竭时肠系膜淤血,影响利尿剂的吸收速率;左室衰竭时,则因肾灌注不足而影响利尿剂到达肾小管的活性部位。因此,随着心衰的发展,患者对利尿剂的耐药性也在不断增加,只能不断增加剂量,以争取治疗回应。

顽固性末梢水肿的治疗

处理顽固性水肿时,有几个问题是应该考虑到的。非类固醇抗炎药影响利尿剂疗效,并使其治疗风险增加,应予停用。血管扩张剂(特别是ACE抑制剂)可使肾灌注压减低,削弱呋噻米作用,故须慎用。应选择作用于Henle袢的利尿剂(如呋噻米)静脉注射,以确保迅速以高浓度进入血流。如静脉注射大剂量呋噻米未能收效,可再加一种作用于肾小管不同部位的利尿剂(如美托拉宗)。两种利尿剂联合治疗,可使尿量急剧增加,但此举也常带来血钾的急剧下降(有时可能危及生命)。如呋噻米静注加美托拉宗口服仍未收效,则可在此基础上再加一种增加肾血流量的药物(如单用多巴胺或与多巴酚丁胺合用)。最后,如所有药物疗法皆无能为力,则适当选择的病人还可以血液透析和腹膜透析方法恢复液体平衡。

无论液体潴留轻重如何,都应千方百计达到干重,即使为此须付出长期住院的代价,也应在所不惜。否则如因利尿治疗不足,出院时尚有浮肿残留,往往出院不出数周又会以顽固性水肿而再度入院。反之,切实达到干重的病人,常规治疗常易收效,再次住院的可能也较小。

肺充血(急性肺水肿)

肺充血是晚期左室衰竭病人最常见的临床表现之一。患者休息时亦诉呼吸困难,查体肺常有啰音。无心脏病史的患者,可以肺充血为其心衰的最先症候;已因心脏急症(如心肌梗死)而住院的病人,亦可发生肺充血;长期心衰者亦可合并此症。突发性严重发作并伴有交感神经活力亢进临床征象(如心动过速、出汗、血管收缩),则称为急性肺水肿(acute pulmonary edema)。急性肺水肿也可能是非心脏病变引起的,如肺泡-毛细血管膜直接损伤,高原反应,中枢神经系统的灾难性事件,麻醉过量,肺栓塞等。

无论病因如何,肺水肿都反映液体逸入肺泡腔,为调节液体自肺微循环向肺间质腔隙转移的因素失去平衡。如病因为心脏,则是末梢血管剧烈收缩使肺静脉压明显增高而导致肺水肿。体循环动脉和静脉剧烈收缩,使末梢储池中血液突经剧烈再分配涌入肺内,而使肺内毛细血管静水压超逾毛细血管胶体渗透压。但如肺血流不畅,液体也不能逸入肺泡,因此肺血管阻力增加和左室功能减低的病人,很少发生急性肺水肿。

肺水肿的处理

有几项一般措施,是大多数肺充血病人都可适用的。首先是努力确定内在诱发因素,因为及时对此进行矫治,往往是治疗成功的关键。患者常感端坐床上、两腿下垂的体位,最为舒适。要特别注意保持充分氧合作用,为此可能须提高吸入氧的浓度,必要时气管插管机械通气。

考虑到末梢血管收缩在肺水肿病理生理中的重要影响,药物扩张末梢血管应是任何成功疗法的重要内容。为达此目的,可作以下处置:(1)吗啡;(2)袢利尿剂(如呋噻米);(3)直接作用的血管扩张剂(如

硝酸甘油和硝普钠)。因需确保治疗的迅速、可靠,以上药物一般皆由静脉给予。

吗啡

迄今吗啡仍是治疗急性心源性肺水肿最有效的单项药物。吗啡对交感神经系统的末梢血管收缩有特异性拮抗作用,由此产生的血管舒张可使肺动脉和静脉压立即急剧下降,而使症状获得直接改善。但吗啡所致扩血管作用的确切部位仍未肯定。它对肢体的血管扩张程度,还不足以解释其对肺血流和压力的影响,恰恰相反,吗啡主要似在促使内脏循环中血液汇集的增加。此外,吗啡还能抑制化学感受器介导的呼吸反射,肺水肿时的剧烈呼吸急促,就是此反射激起的,此举即可减低呼吸作功量,需氧量亦随之减少。

吗啡间断给予,每次 2 ~4 mg 静脉注射(可用到 10 ~15 mg),至使呼吸急促缓解,出汗停止。前者反映肺血流量和肺静脉压的迅速下降,后者则表明交感神经系统作用的减低。应注意监护呼吸抑制现象,如有,可以麻醉拮抗剂矫治。

袢利尿剂

一切利尿剂都能使水肿病人尿量增多,而袢利尿剂甚至在出现利尿前,就已产生极大临床效果。这些立竿见影式的立即效益,与药物所致末梢动静脉扩张有关,而这是由于它们能促使肾脏释出前列腺素。非袢类利尿剂没有这样的直接扩血管作用。袢利尿剂虽能迅速促使钠排出,但利尿迅速不是临床疗效的决定因素,因为促使症状缓解的主要机制是血管扩张(而非利尿)。实际上,在末梢血管收缩征象解除前,尿量一般是未见增加的。

呋噻米是最常用于肺水肿治疗的袢利尿剂。剂量是由此前病人接触利尿治疗的情况决定的。未接受过袢利尿剂的病人,治疗一般由小量开始(40 ~80 mg 静脉注射),而有过长期治疗史者,则可能需用大量(120 ~200 mg 静脉注射)。病人对呋噻米一般皆能充分耐受,但急性心肌梗死后发生急性心力衰竭的病人应用本品,可能发生低血压。这类病人的肺充血,可能主要与舒张功能失常有关。

硝普钠和硝酸甘油

硝普钠(nitroprusside)和硝酸甘油都能刺激血管平滑肌细胞中的鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase),故能促使动脉阻力血管和静脉容量血管扩张,从而使肺血流量和肺静脉压减低。但硝普钠与硝酸甘油有以下一些不同:(1)硝普钠对动脉阻力血管的作用较大,故更易发生低血压;(2)硝普钠对神经激素机制的活化作用较强,故骤然停药,更易发生反弹现象(rebound phenomenon);(3)长期输注硝酸甘油,将使其血流动力学作用消失(药物学耐受性),而硝普钠则无此问题。

硝普钠和硝酸甘油治疗一般是以小剂量持续静脉输注开始,输注速度逐渐增加,至达特定血流动力学或临床目的。以缺血性心脏病为内在病因的病人,硝酸甘油[1 ~50 μg/(kg · min)]当为首选药物;硝普钠则更宜于严重高血压及瓣膜反流的病人。硝普钠和硝酸甘油最常见的副作用都是低血压,因此输注时必须对生命体征进行持续、严密的监护。有症状的低血压常伴有心动过缓(而非心动过速),特别是应用硝酸甘油时。二者都可使肺血管扩张,这对通气-灌注失常的病人会使动脉低氧血症更为加剧。长期(>48 小时)输注,二者都有困难,硝酸甘油将发生血流动力学耐受性,硝普钠则有发生氰化物和硫氰酸中毒之虞。因此二者都只能短期应用。

机械呼吸和放血

如呼吸困难、出汗和末梢血管收缩持续存在,或病情严重已直接危及生命,则机械呼吸能改善氧合状况,肺内血流再作分配。如此举仍未能使病情稳定,则静脉放血 250 ~500 mL 亦可使肺血流量迅速减少,并使临床情况大为改善。

系统灌注不足的顽固症状

住院心衰病人最严重的表现是顽固性(难治性)心衰综合征(syndrome of refractory heart failure),特点为丧失血流动力学稳定性和系统性低血压。患者诉述休息时亦感呼吸困难和疲劳,并有末梢灌注不足的客观征象,如血压低、精神锐敏度(mental alertness)减低、四肢发凉、尿量减少等。实验室检查常见低钠血症和氮质血症。顽固性心衰可能是心脏病最先出现的症候,可见于已因某一急性心脏事件(如心肌梗死)而住院的病人,也可能是长期心衰过程中的合并症候。如发生突然,病情严重,并有交感性活力亢进的临床征象,则为心源性休克(第 103 章)。

顽固性心衰的主要特征是心脏作功能力减低到不能为外周器官提供充分灌注的水平。虽然血压极低是此症患者的典型表现,但血压读数还未必能准确反映灌注程度。有些病人血压很低,但效应器灌注和

功能都保持良好状态(如接受 ACE 抑制剂治疗的心衰病人)。有些病人虽因末梢血管收缩而使血压得以保持,但其心、脑功能则已大为减低。有些病人循环衰退程度已极严重,循环状况摇摇欲坠,生理参数稍有改变,即可陷于效应器衰竭甚至死亡。治疗目的是恢复临床稳定性,使全身脏器得到充分灌注。

顽固性心衰的处理

有些一般性措施适用于一切顽固性心衰病人。患者应立即住院(一般收入重症监护病房)。非介入性检测心室功能,可对心室功能失常程度作出定量评估,诊断可由手术矫治的损害(如乳头肌破裂,室间隔缺损,人造瓣膜血栓形成等)。介入性血流动力学监护在阐明血流动力学改变和指导用药上,可能甚有助益。每日测定尿量和体重,有助于液体平衡的监护。

治疗顽固性心衰的最重要措施是:(1)液体处置;(2)静脉注射正性肌力剂;(3)静脉注射缩血管剂;(4)机械和手术干预。

液体处置

一般说来,患者都应力求保持干重,只要这样做不致损害末梢灌注。虽然通常都给病人输液,目的是使肺毛细血管楔压保持在一特定水平,但是并没有多少证据表明此举能改善病人结局。同样,肺动脉气囊漂浮导管虽常用于血流动力学测定,但是医生必须了解:心排出量水平不能说明末梢灌注是否充分,而肺毛细血管楔压不仅受血管内容量影响,还可因心脏收缩功能、舒张功能、二尖瓣功能以及末梢循环的改变而不同。因此临床输液反应可能比孤立的心排出量或心室充盈压测定更能说明问题。

静脉注射正性肌力剂

正性肌力药物不仅通过刺激心脏收缩性能而且以其对末梢血管的舒张作用产生临床血流动力学效益:心排出量增加,肺楔压减低,而体循环血压一般改变甚微。用于顽固性心衰治疗的所有正性肌力药物,都是通过提高心肌环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate)水平而作用的,即增加其合成(如多巴酚丁胺)或减少其降解(如米力农)。但米力农在以下几方面与多巴酚丁胺不同:(1)米力农的扩血管作用更强,故肺楔压和体循环血压减低比多巴酚丁胺为甚;(2)米力农为长效药,故其不良效应也比多巴酚丁胺为久;(3)多巴酚丁胺常发生耐药性,米力农则否。二者合用,对某些病人可能特别有效,但须审慎行事,因为二者都能引起心动过速、心肌缺血和严重心律失常。

多巴酚丁胺用于持续静脉输注时,始速 3 ~ 6 μg/(kg · min)(不用突击量),可提升至 10 ~ 15 μg/(kg · min)。米力农初用突击量为 0.5 μg/kg,以后以 0.375 ~ 0.75 μg/(kg · min)速率持续输注。二者短期输注(单用或联用),治疗顽固性心衰可能收效,特别是体循环血压尚得相对保持的病例。但长期持续或间歇输注,则可使心脏事件(包括死亡)风险增加,故须避免。

静脉注射缩血管药

有两种缩血管剂常用于顽固性心衰病人,以支持体循环血压,即多巴胺(dopamine)和去甲肾上腺素(levarterenol)。多巴胺为一内源性儿茶酚胺,作用于心脏和末梢循环中的多巴胺受体(包括 DA_1 和 DA_2 亚型)、β_1(不含 β_2)肾上腺素能受体和 α_1 肾上腺素能受体。正是由于这些作用,促使血管舒张(DA_1 受体激动作用),刺激心脏收缩功能(β_1 受体激动作用),末梢动静脉则为收缩(α_1 受体激动作用)。多巴胺的血流动力学作用,主要实系于所用剂量。小剂量[<2 μg/(kg · min)]时刺激 DA_1 和 DA_2 受体,使肾和内脏循环扩张。中等剂量[2 ~ 5 μg/(kg · min)]激活 β_1 受体,增加心排出量,但对肺楔压、心率及体循环阻力无何影响。大剂量[>5 μg/(kg · min)]刺激 α_1 受体,可使肺楔压、心率和血压增高,肾血流则可能减低。多巴胺可能适用于既有肺充血又有末梢灌注不足的病人。血压正常的肺充血病人,应用小剂量多巴胺以提高肾血流量,并可单独或与多巴酚丁胺合用,以增强呋噻米利尿作用。末梢灌注不足的低血压病人,则需大量多巴胺以支持体循环血压(第 103 章)。

去甲肾上腺素是内源性儿茶酚胺,已有商品供应,治疗量对 α_1 和 β_1 受体都有刺激作用。由于本品对 DA_1 受体无效,故使体循环阻力和血压增加的作用较多巴胺为甚,而体循环血管收缩程度则可使肾血流减低,尽管由于 β_1 受体兴奋,心排出量是增加的。因此去甲肾上腺素只宜用于多巴胺不能充分支持血压的休克病人(第 149 章)。去甲肾上腺素的一般输注量是0.03 ~0.12 μg/(kg · min)。

多巴胺和去甲肾上腺素都能引起严重不良反应。α_1 受体兴奋,可使末梢血管剧烈收缩,而使末梢灌注减少,输注时外渗,尚可致局部组织坏死。β 受体兴奋,可致严重房性和室性心律失常以及心肌缺血。

DA₁ 受体兴奋,可致恶心呕吐。

应用心室辅助装置(人工辅助心脏)(ventricular assist devices),能收到显著临床和血流动力学效益,但长期应用这些装置,发生感染和血栓栓塞事件的风险甚高。心室辅助装置主要是为等待心脏移植的病人提供暂时性循环支持,但也有人主张把这些装置永久性装入,作为长期治疗手段。对这种可能性,现正进行临床对照试验。心脏移植(cardiac transplantation)(第 80 章)是顽固性心衰的有效疗法,1 年存活率为 80% ~90% ,5 年 60% ~70% ,生命质量常有显著改善,尽管存在器官排异、免疫抑制和同种移植血管病等风险。这样的结果,比现有处理晚期心衰的任何内外科干预都好,但也只相当于轻至中度心衰病人内科治疗的结果。因此心脏移植只宜限于症状顽固难治的病人。供体心脏来源有限,也使心脏移植深受其限。

机械和手术干预

如药物治疗尚未能使顽固性心衰病人的情况稳定,则由机械和手术干预可能为循环提供有效支持(第 71 章),主要如主动脉内气囊反搏(intra-aortic balloon counterpulsation)、左室辅助装置和心脏移植(第 80 章)等。还已开发出一些实验性手术操作,为衰竭的心脏提供支持,如心肌成形术(cardiomyoplasty)和左室部分切除术等,尽管初期热情甚高,但迄今结果仍颇不一,难以预计而且大多是令人失望的。

主动脉内气囊反搏对急性心肌缺血或梗死所致心源性休克甚有助益(第 103 章),特别是尚伴有机械性缺陷时(如室间隔缺损、乳头肌破裂等)。短时

A 级论证文献

❶The CONSENSUS Trisl Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med, 1987, 316: 1429 - 1435.

依那普利对重度充血性心力衰竭病人死亡率的影响,本文是北斯堪的那维亚地区依那普利存活率协作研究组的共同结论。

❷The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med, 1991, 325: 293 - 302.

依那普利对左室射血分数减低和充血性心力衰竭病人的影响(SOLVD 专题研究报告)。

❸Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Lancet, 1999, 353: 2001 - 2007.

美托洛尔 CR/XL 对慢性心衰作用的随机研究(MERIT-HF 专题研究报告)。

❹Packer M, Coasts AJ, Fowler MB, et al. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med, 2001, 344: 1651 - 1658.

卡维地洛对重度慢性心衰病人存活率的影响(专题小组的前瞻性研究报告)。

❺Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. Lancet, 2003, 362: 7 - 13.

卡维地洛与美托洛尔对慢性心衰病人转归影响的比较研究(欧洲专题组的随机对照试验报告)。

❻Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators: The effect of spironolactone on morbidity and mortility in patients with severe heart failure. N Engl J Med, 1999, 341: 709 - 717.

螺内酯对重度心衰病人发病率和死亡率的影响(专题组的随机研究报告)。

❼Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med, 2003, 348: 1309 - 1321.

醛固酮选择性阻滞剂伊普利酮对心肌梗死后左室功能失常病人的作用。

❽The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med, 1997, 336: 525 - 533.

地高辛对心衰病人死亡率和发病率的影响。

❾Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE Ⅱ. Lancet, 2000, 355: 1582 - 1587.

氯沙坦与卡托普利对显症性心衰病人死亡率影响的比较(专题组随机试验报告)。

❿Cohn JN, Tognoni G. For the Valsartan Heart Failure Trial Investigators: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med, 2001, 345: 1667 - 1675.

血管紧张素受体阻滞剂缬沙坦对慢性心衰病人的影响(专题组的随机试验报告)。

⓫Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2002, 346:877 – 883.
心肌梗死和射血分数减低病人预防性安装除颤器的观察。

⓬Bradley DJ, Bradle EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trial. JAMA, 2003, 289:730 – 740.
进行性心衰的心脏再同步化和死亡分析(随机对照试验的荟萃分析)。

推荐阅读

Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. Lancet, 2003, 361: 1077 – 1083.
体重减轻对慢性心衰的预后影响和血管紧张素转化酶抑制剂的治疗作用,指出体重减轻是影响存活率的独立因素。

Jong P, Demers C, McKelvic RS, et al. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol, 2002, 39:463 – 470.
血管紧张素受体阻滞剂单独用于心衰,收效良好,也可与 ACE 抑制剂合用,但效果并不比单用 ACE 抑制剂时更好。

McMurray J Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure. Circulation, 2002, 105:2099 – 1106 and 2223 – 2228.
充血性心力衰竭的新治疗选项(文献综述)。

Rose EA, Gelijins AC, Moskowitz AJ, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assisstance for the Treatment of Congestive Heart failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assisstance for end-stage heart failure. N Engl J Med, 2001, 345:1435 – 1443.
终末期心衰病人长期应用左室机械性辅助装置,随机研究证明此举对转归的改善作用有限。

(王贤才,郭聚甫,任雨笙 译;曾汉英,严丽洁,夏雅阁 校)

第 57 章

电生理原理

Hugh Calkins

人类心脏功能要求以每分钟平均 70 次的频率规律性搏动，每天 24 小时，持续 80 年以上。为此心肌组织要不倦地从事将近 30 亿次收缩，它是由电特化活动细胞构成的内部网络协调的，这些细胞与构成心脏质量主体的肌细胞整合。电活动的任何缺失，哪怕只是短暂的数秒，也会引起晕厥（第 435 章）；电活动停顿数分钟即可导致死亡。

心脏电生理学

离子通道是跨膜内在蛋白（integral membrane-spanning proteins），特定离子（最重要的是 Na^+、K^+、Cl^-、Ca^{2+}）能以每秒 10^8 离子数的速度，在此迅速越过细胞膜。通道通过闸门运作机制而开闭，即由于电压、配基（ligand）或受体的改变促使蛋白构象（conformation）发生改变，而使通道孔穴激活或灭活。电压门控（voltage gating）是心脏调节离子通道的主要方法，见于钠和各种钾通道。配基门控离子通道（ligand-gated ion channels）是以配基（如神经递质）、离子（如细胞内钙）和代谢产物（如三磷酸腺苷〈ATP〉）来激活各种通道（包括钾通道）。受体门控通道（receptor-gated channels）则是利用物理环境（如牵张〈stretch〉）的改变来激活调节细胞内容积的通道（包括对氯离子的通道）。

无数离子的协调活动，产生心脏的动作电位（cardiac action potential）（图 57-1，图 57-2）。心脏动作电位可分 5 期。静息时细胞的跨膜电位接近 -90 mV（细胞内相对于细胞外为正）。细胞除极（depolarization）时，无论是由于周邻细胞的除极还是外部电压改变导致的除极，都使钠通道从关闭变为开启状态，钠离子循梯度（gradient）下行进入胞内，形成钠电流 I_{Na}，动作电位 0 期的迅速上扬。除极峰期约 +40 mV 时，钠电流灭活，短暂外出电流 I_{to} 被激活，而使不同电压门控钾通道（如 $K_V4.2$〈KCND2〉、$K_V4.3$〈KCND3〉和 $K_V1.4$ 等）开启，电压迅速减低，进入动作电位的 1 期。以后是动作电位高坪（2 期），为多种电流的综合表现，反映离子的进入和外出运动。造成此期改变的是 hERG（KCNH2）蛋白编码的延迟整流钾电流 I_{Kr} 的快速成分，由 K_VLQT1（KCNQ1）编码的延迟整流钾电流 I_{Ks} 的慢组分，L 型钙通道（CACNA1C），以及 Na^+/Ca^{2+} 交换器（NCX1）。其他未鉴定成分还有 I_{Kp}，即与时间无关的背景电流，可能为 KCNK 所致。2 期末随着外出钾电流的增加和钙电流的减少，动作电位进入 3 期即快速除极期。由 Kir 2.1（KCNJ2）构成的内向整流钾电流 I_{K1} 对除极末期作用明显，使动作电位回到静息膜电位。到 4 期心脏舒张，多数细胞皆为 -85 ~ -90 mV。窦房和房室结中的特化细胞复极到约 -60 mV，4 期的自动复极即来自此电流。这些起搏细胞（pacemaker cells）具有由超极化激活和钠携带的内向激活即怪异离子流 I_f，以及背景钠离子流 $I_{Na\text{-}B}$。钙离子流 $I_{Ca,L}$ 和 $I_{Ca,T}$、钠/钾泵 $I_{Na,K}$ 和钠钙交换器 $I_{Na,Ca}$ 对舒张期除极也有作用。

心脏动作电位时相和形态的改变，视其在心脏的位置而定。同样，疾病状态时离子通道的表达和活性，可使动作电位延长。心房动作电位的典型时程是 100 ~ 200 毫秒，心室动作电位则可持续 250 ~ 300 毫秒。心室的不同层面，动作电位也有明显差异。心外膜细胞的 1 期改变比心内膜细胞更为突出，后者的 1 期更钝。心外膜细胞的 2 期高坪减低，故延迟整流离子流活化较差，动作电位时间延长。中部心肌的 M 细胞动作电位时间最长，可能与体表心电图（ECG）上出现的 U 波有关。体温过低时出现的 J（Osborne）波（图 105-1）可能是心外膜细胞 I_{to} 更为突出所致。动作电位延长见于心脏肥大或衰竭时。从分子水平来看，短暂外出离子流 I_{to} 下调在这些疾病状态时作用突出。

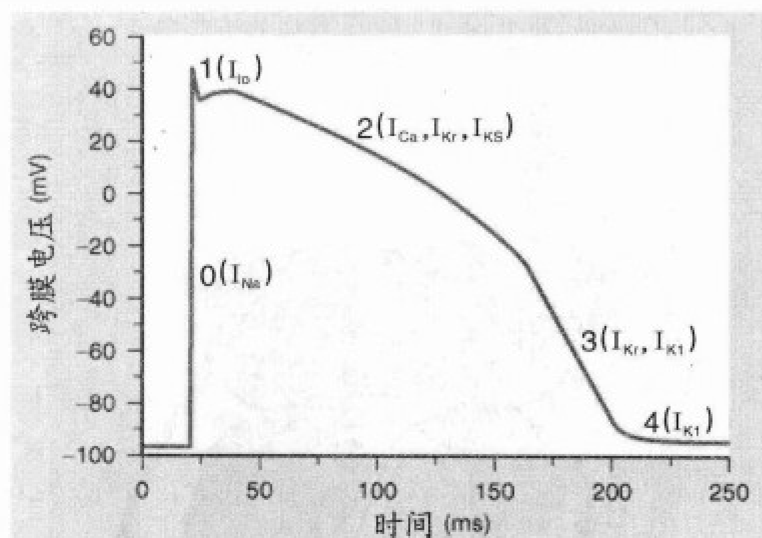


图57-1　心脏动作电位。(由Keating MT, Sanguonetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell,2001,104:569.)

正常心脏除极始发于窦房结的起搏细胞。窦房(SA)结位于界沟(sulcus terminalis)上腔静脉和右房连接处的侧缘,为一卵圆形结构,约2 cm(长)×0.5 cm(宽)。窦房结动脉源出右冠状动脉(55%~65%)或左冠状动脉(60%~45%),流经窦房结中部。窦房结内起搏细胞是蛛形和纺锤形心肌。舒张期自动除极。除极波经窦房结扩散,进入周邻心肌。交感和副交感神经系统都能影响窦性节律。肾上腺素能刺激增加$I_{Ca,L}$和I_f活性而使节律加速。胆碱能性刺激相反,则因减低$I_{Ca,L}$和I_f活性而使节律减慢。结内与氯离子通道耦联的牵张介质,也能使心房节律加速,心房压力增加。窦房结由于除极速度快,是心脏的主导起搏点,并以其超速驱动作用(overdrive),抑制次级起搏点。

除极由心房向房室(AV)结、由右房向左房推进。左、右心房有3条房内连接通道,即前、中、后3条。还有上、中、下3条结内通道,连接窦房与房室结。但不同研究人员对此尚有争议。心电图上的P波是心房除极形成的。房室结位于Koch三角区尖部,由一侧Todaro腱和另一侧三尖瓣环形成,位于心脏右侧,冠状窦口前方。85%~90%的人,房室结动脉供养来自右冠状动脉。房室结本身即很复杂,可分为3区,还能进一步细分。过渡区有多个心房输入端,延伸到房室结密实部,进入中心纤维体,形成His束。房室结密实部大小约(5~7) mm×(2~5) mm;至少已发现两种不同的细胞群,即杆状和卵圆状房室结细胞。这些细胞因有一强烈I_f离子流而能自动除极。大多数卵圆形细胞都没有能引起较慢除极的I_Na和I_{to}。房室结内的传导,比心房和心室组织都慢,部分是由于缝隙连接蛋白(gap junction proteins)如连接蛋白43(connexin 43)密度减低,房室结中的密度仅为心室细胞中的1/33。缝隙连接和闰盘(intercalated discs)减少,使得周邻细胞除极减慢。体表心电图上的PR间期主要是由房室结传导快慢决定的。

His束起自于房室结密实部,进入中心纤维体(central fibrous body)。His束传导很快,是由于它有作用快捷的钠通道,约经35~55毫秒到达心室。His束的动脉供养,90%的人来自冠状动脉左前降支,10%来自右冠状动脉。左、右束支皆来自His束,左束支又分左前分支和左后分支,再随Purkinje纤维一起进入心室内膜。右束支远端一分为三,形成的网状,分布于前外侧乳头肌、右间壁下部和壁束(parietal band)。体表心电图上PR间期的较后部分即反映His-Purkinje系统的激活。

心室激活首先是从左至右间壁,以后两侧心室同步除极,从心尖到心底、从内膜到外膜。心肌细胞快速激活,部分是由于缝隙连接蛋白(连接蛋白43)的

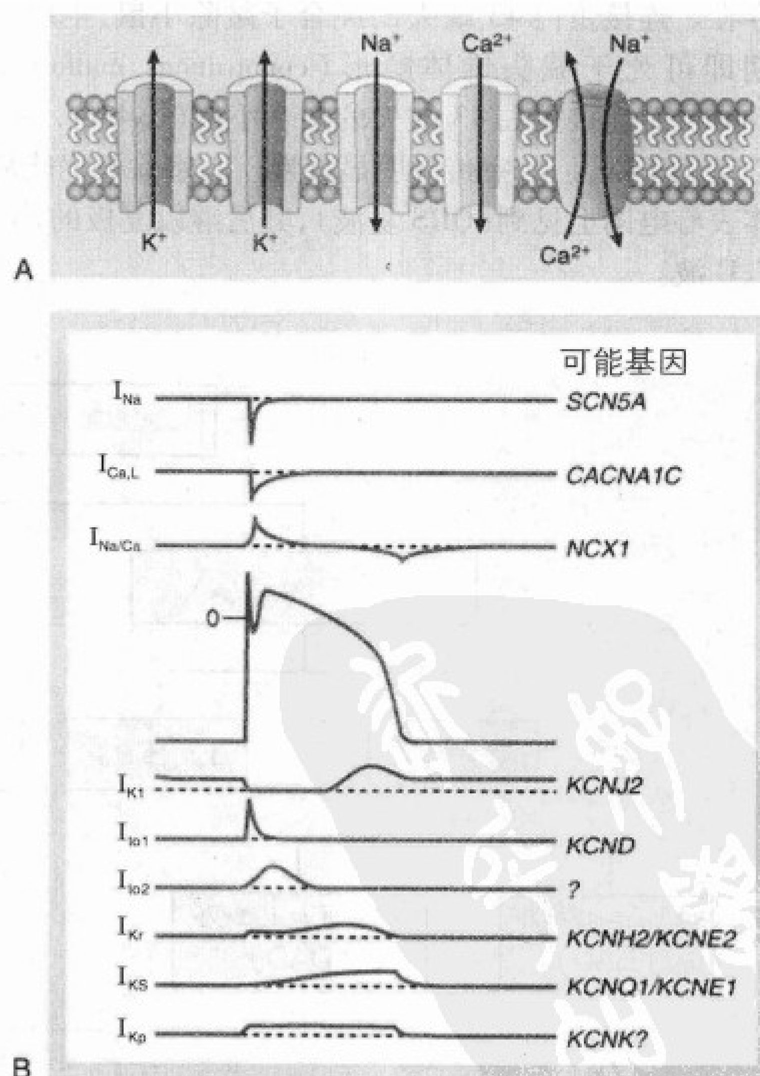


图57-2　心脏动作电位组成。A,关键离子通道。B,动作电位的离子流。(由Marban E. Cardiac channelopathies. Nature,2002,415:213.)

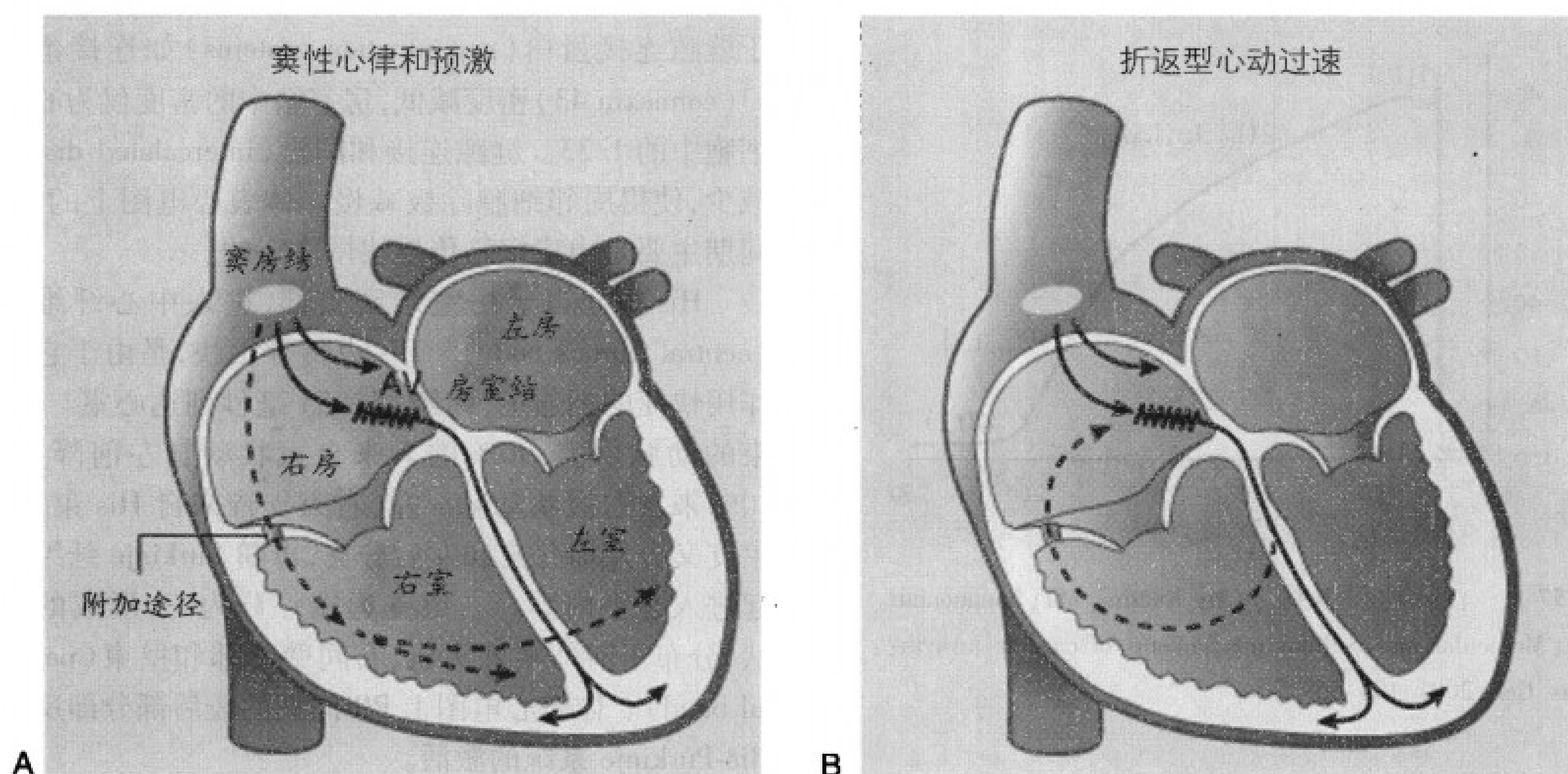


图 57-3 窦性心律和顺行性折返型心动过速时的附加途径。（由 Bassam CT. A molecular basis for Wolf-Parkinson-Wjite syndrome. N Engl J Med, 2001, 344:1861. Copyright © 2001 Masachusetts Medical Society. All right reserved.）

存在。连接蛋白 43 缺失的纯合子敲除小鼠，生后早期即可死于截头锥体畸形（conotruncus malformations），而连接蛋白 43 缺失的杂合小鼠（Cx43 +/-）心室仍正常，但心室传导明显减慢。心室除极仍能从体表心电图上见到（QRS 复波），其后继以复极的 ST、T、U 波。

正常情况下，心房和心室只能通过房室结和 His 束联系，因为三尖瓣和二尖瓣周围的纤维环对电是绝缘的（图 57-3）。少数人（约 0.15% ~0.25%）心房和心室通过反常的心肌旁道束（bypass tracts）相连（Kent 束），为数更少的人还有心房与心室结（James 纤维）、心房与 His 束（Brechenmacher 纤维）以及房室

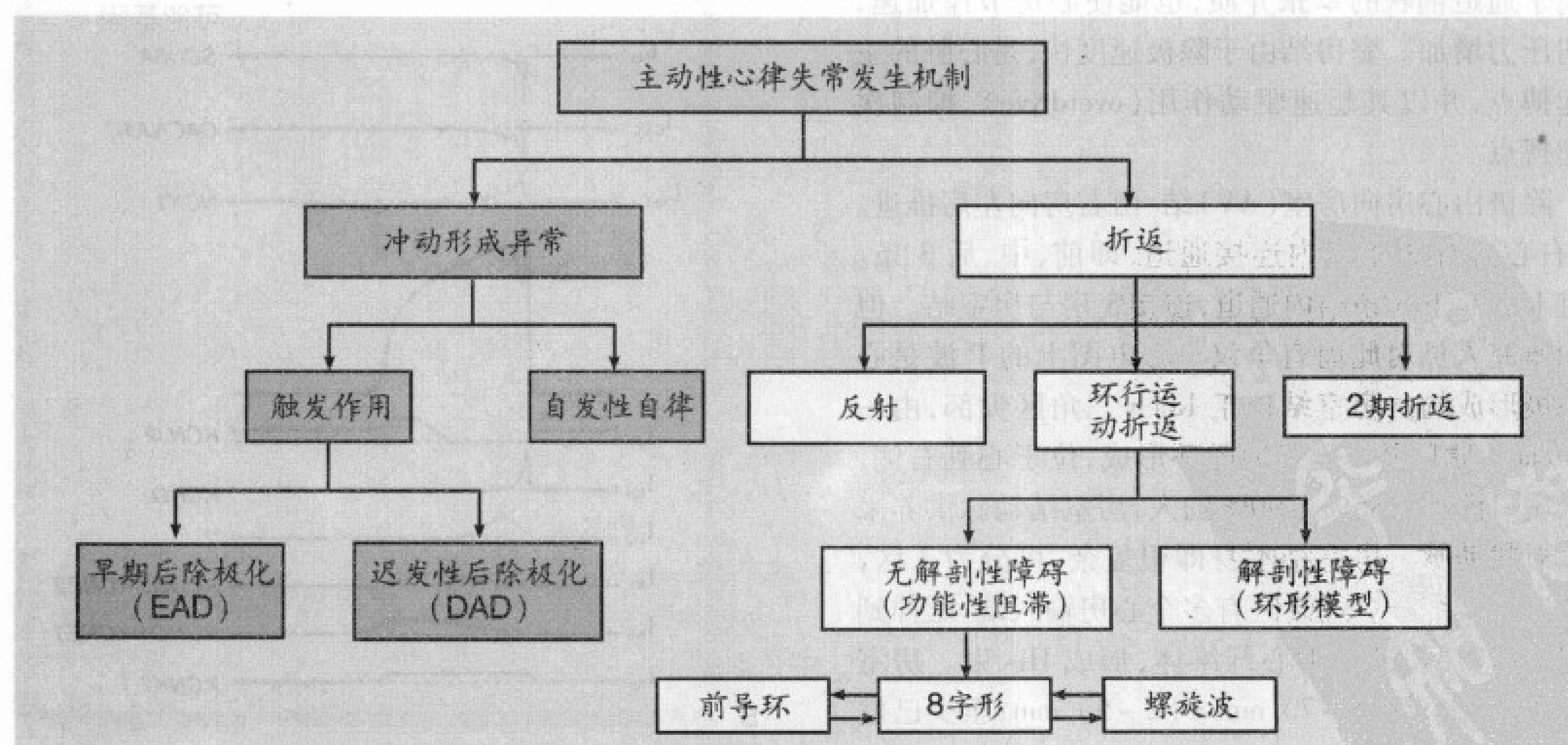


图 57-4 心律失常发生机制的分类。（由 Antzelevich C. Basic mechanisms of reentrant arrhythmias. Curr Opin Cardiol, 2001, 16:1 -7.）

结或 His 束与 Purkinje 纤维或心室(Mahaim 纤维)的直接联系。Wolf-Parkinson-White 综合征时的典型房室旁道束,纤维中含有 I_{Na},可以像心房、His-Purkinje 和心室组织一样,以不减速方式迅速传导。一磷酸腺苷(AMP)活化蛋白激酶基因 *PRKAG2* 的 γ2 调节亚单位错义突变(missense mutation)能引起 Wolf-Parkinson-White 综合征,胚胎发生期可能对肌纤维退化起干扰作用。体表心电图上常有一 δ 波(图 59-4),是心室预激的标志,先于 QRS 复波出现。

心脏有交感和副交感神经系统分布,影响离子通道,表现为心率、不应期和收缩性能等改变。交感性刺激促使节后神经末梢释出去甲肾上腺素(norepinephrine),导致 β_1-肾上腺素能性和 β_2-肾上腺素能性受体活化,继以 G 蛋白介导的腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase)生成,而使环磷酸腺苷(cAMP)生成增多,由于导致蛋白激酶 A 活化,最终促使离子通道磷酸化,改变闸门控制和功能。副交感神经活动促使神经末梢释出乙酰胆碱,刺激毒蕈碱性胆碱能受体,继以直接 G 蛋白介导的通路激活,或为间接 G 蛋白介导的利用 cAMP 的二级信使激活。交感和副交感性活动能影响多条膜电流。β-肾上腺素能刺激时,L 型钙通道离子流 $I_{Na,L}$增加 4 倍,而使窦房及房室结传导加速。β-肾上腺素能刺激还能使 I_f 活化发生 cAMP 介导性改变,而使心脏起搏细胞活性增加,心率加快。副交感兴奋促使乙酰胆碱激活性钾离子流 I_{KACh} 活化,而使起搏活性减低,房室结传导速率减慢。嘌呤能受体(purinergic receptors)是由腺苷激活的第 3 类 G 蛋白耦联受体。接触腺苷,可使 I_{KACh} 活化,$I_{Ca,L}$ 抑制,窦房结和房室结起搏活性减慢,经房室结的传导迟延。

快速型心律失常的发生机制

心律失常(cardiac arrhythmia)是心脏除极时间或顺序失常造成的。心律失常主要有两大类型:(1)快速型心律失常(tachyarrhythmia):心律异常快速(心脏搏动 >100 次/分);(2)缓慢型心律失常(bradyarrhythmia):心律缓慢(心率 <60 次/分)(第 59 章,第 60 章)。

快速型心律失常的发生机制可分为以下两大类,即冲动形成异常和折返(图 57-4)。前者又可分为自律性异常和触发作用("扳机"效能)。正常心脏的主导起搏点是窦房结,二级起搏点在心房、房室结和 His-Purkinje 系统,正常冲动的发生或传播因疾病或药物受到干扰时,即可发挥作用。自律性(automaticity)是自行发起冲动的能力。正常情况下,具有自律性的心脏细胞触发频率是有严格等级顺序的。窦房结的自动触发频率最快(休息时 70 ~ 80 次/分),故为主导(优势)起搏点。房室结和 His 束触发频率是 50 ~ 60 次/分,Purkinje 纤维为 30 ~ 40 次/分。频率较快的起搏点未能发出冲动或冲动频率减慢时,下级起搏点即可取而代之,发挥起搏功能。自主神经张力改变,可以对正常自律性产生重大影响。通常交感神经系统活力增加时,自律性增强,副交感神经系统激活,则可使自律性减低。细胞病态除极时,特化传导系统以外的心肌细胞也能获得自律性,这种现象称为**异常自律性**(abnormal automaticity)。

触发作用(triggered activity)是心律失常的罕见机制。它是在上次除极尚未完全复极,再次除极启动前发生的。**早期后去极化**(early after-depolarizations, EAD)发生在心动作电位的 2 期和 3 期。它的发生似与 L 型钙通道有关。复极时间增加,有利于 EAD 的发生,如先天性及获得性 QT 延长综合征时。可使 QT 间期延长的药物如红霉素、奎尼丁、索他洛尔(sotalol)、普鲁卡因胺,阻断复极时钾通道,可使动作电位延长。EAD 的最终效果可能是引起多形性室性心动过速或扭转型室性心动过速(torsades de pointes)(第 60 章)。**迟发性后除极化**(delayde after-depolarizations, DAD)发生在动作电位的第 4 期,此时细胞膜已完全复极。正常情况下不会有的短暂内向电流,可能由于细胞内钙增高对钠(钙)交换器的作用或肌质网释出钙的作用而出现,这可能是 DAD 的发生基础。心率加速、细胞外钙增加和肾上腺素能性刺激,都能引起 DAD。据认为,DAD 是洋地黄特发性室性快速型心律失常和特发性室性心律的发生基础,阻断肌质网对钙摄取的药物,可使之减轻。多灶性房性心动过速是 DAD 介导的触发效应的另一例证。第 3 类自律性即**除极诱导的自律性**(depolarization-induced automaticity),已在心脏组织中再现,但未必引起与临床有关的心律失常。除极诱导的自律性是电流经常性作用于肌肉引起的,此过程可使肌肉自动发放冲动。

折返(reentry)是心律失常最常见的发生机制。通常折返是在冲动传导异常的情况下发生的。冲动传导异常可能由于心脏电连接失常(即有附加径路存在),或为冲动传播不良所致。除极波前沿传播不良,可能是由于药物作用、病理改变或激素对传导系统的影响。房室结、His 束及左(右)束支纤维化或钙

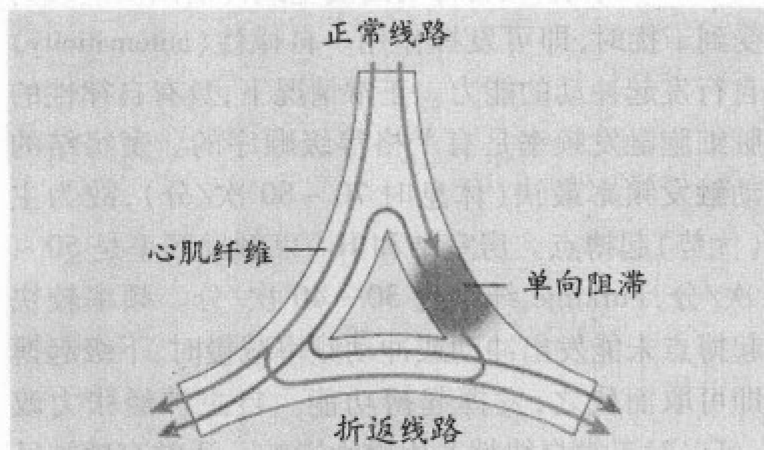


图 57-5 单向阻滞引起的复极、传导和细胞内钙稳定异常。注意正常传导和经原为不应期组织的折返。(由 Keating MT, Sanguonetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell, 2001, 104:569.)

化,能引起房室结阻滞及左(右)束支阻滞。房室结阻滞可能为迷走张力增高所致,如睡眠和训练有素的运动员,也可能是药物对房室结的影响,如洋地黄、β肾上腺素能阻滞剂、钙通道阻滞剂等。血钾增高和缺血也能直接作用于心房和心室,而使传导减慢。

除极波前沿传播不良,一般是由于器质性心脏病时的病理改变,包括冠心病、左室肥厚、心力衰竭等。心脏纤维性改变,胶原和细胞内基质增多(如肥大及梗死时),可使局部传导减慢,从而成为折返的入口。心脏肥大时已发现缝隙连接蛋白改变,连接蛋白 43 增多。这些改变通常都是高龄所致,或有器质性心脏病,如曾有心肌梗死或心肌病。缺血时由于 I_{KACh} 活化而使动作电位缩短;心脏肥大和衰竭时,则可因 I_{to} 丧失而使动作电位延长。影响重塑(改型)的其他因素还有儿茶酚胺、自由基、血管紧张素转化酶、血管紧张素Ⅱ、醛固酮、细胞因子、一氧化氮等。传播波前沿的持续存在即可发生折返,使得前已除极但已渡过不应期的区域再次激活。不应期(refractory period)是指细胞不能对下次刺激发生除极的时间,一般要持续到跨膜电位到 -60 mV 时(I_{Na}活化阈)。

已报道 3 种类型的折返:环行运动折返,反射折返,2 期折返。最简单的环行运动心动过速(circus movement tachycardia)模型须有单向阻滞存在(波前沿只能向一个方向推进),线路要有足够长度(除极前缘到达前已从不应期恢复)(图 57-5)。线路长度须等于或大于心动过速的波长(传导速度 × 不应期)。环行运动心动过速的 3 个条件是有单向阻滞存在;有不同径路用于反复传播;而在此径路上的任何一点切断线路,即可中止心动过速。房室折返性心动过速(AV reciprocating tachycardia)就是折返型心动过速的一例(图 57-3)。窦性心律时,心脏冲动是

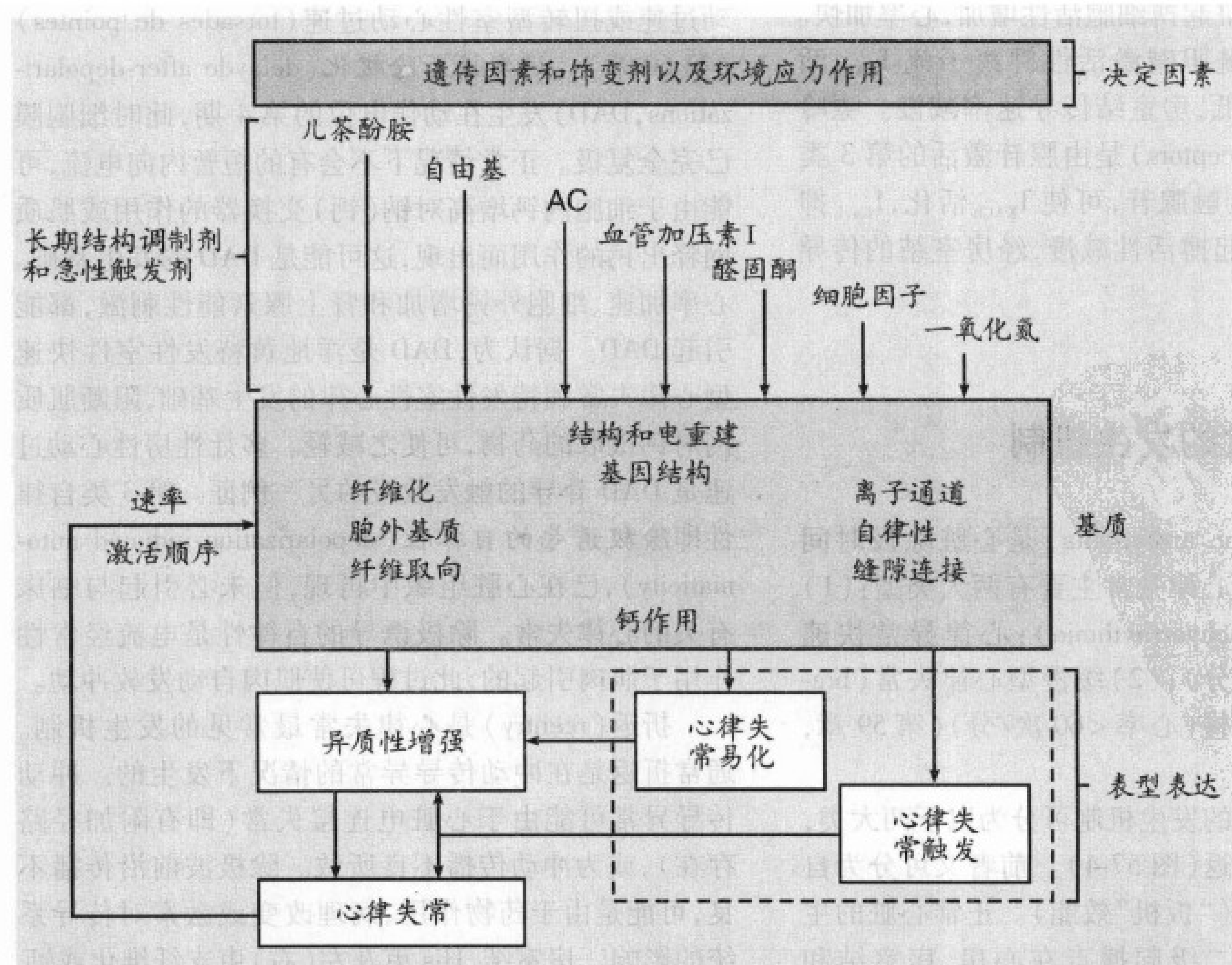


图 57-6 心律失常的决定因素。(由 Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy: Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. Cardiovasc Res, 2001, 52: 345. 获准引用。)

经房室结和附加径路激活心室的。当一个房性期前冲动阻滞附加径路,而由房室结下传时(由于二者的不应期不同),即可发生心动过速。因为冲动又可由附加径路回传到心房,形成折返即环行运动心动过速。心房颤动(atrial fibrillation)是由折返引起的最常见心律失常。但与只有单一固定环行线路的附加途径所致心律失常不同,心房颤动是有很多功能性折返弱波(functional reentrant wavelets),同时经心房传播。估计至少有3个折返弱波同时存在,才能使心房颤动持续下去。冲动在无兴奋功能的径路上来回推进,每次回程时都使近端组织除极,即可由**反射构成折返**(reentry resulting from reflection)。动作电位2期圆顶由正常肌细胞向无圆顶肌细胞传播,其后继以局部再激动、期外收缩和环行运动折返,即可发生2期折返(phase 2 reentry)。主要见于Brugada综合征(第60章)时。后者是由于α亚单位SCN5A有钠通道突变引起的,特征是心电图上ST段抬高和$V_1 \sim V_3$的右束支型改变。心电图改变可以这样来解释,即心外膜缺乏2期动作电位圆顶,而心内膜无此改变,因为I_{Na}不能在I期前达到更高的正电压。因为发生从心内膜到心外膜的2期折返,导致Brugada综合征时的室性心动过速或心室颤动。

很多内部和外部因素,都能影响到心律失常的发生和传播(图57-6)。从分子水平来说,多种突变能引起遗传性QT延长综合征和特发性室性颤动(Brugada综合征)。QT延长(LQT)综合征已报道6种不同亚型,引起LQT1~5的基因已被鉴定,LQT6基因尚待阐明。QT延长综合征时的突变,在复极上影响钠通道和钾通道,使钠通道功能增益,或钾通道功能丧失,而使2期过程延长。最常见的LQT1,是钾通道α亚单位KVLQT1失常,与I_{Ks}部分有关。LQT2是I_{Kr}组分HERG突变所致。LQT3时钠通道SCN5A所在位点导致不完全灭活和持续性内向电流。LQT4是由于MiRP突变所致,β亚单位与HERG共同形成I_{Kr}。LQT5是minK突变所致,它与KVLQT1共同形成I_{Ks}。现已证明Brugada综合征是由于SCN5A突变,使钠通道更快灭活。家族性多形性室性心动过速已知与心脏肌质网的肉柱碱受体(ryanodine receptor)(RyR2)基因突变有关,该突变可能引起钙导激活的改变。

缓慢型心律失常的发生机制

缓慢型心律失常(cardiac bradyarrhythmias)的发生,可能由于冲动形成异常,或为冲动传播失常。窦性心动过缓(sinus bradycardia)是最常见的缓慢型心律失常,系窦房结冲动发放频率减低所致,可能是生理性的,由于副交感张力增加(睡眠时),或为病理性,由于窦房结纤维化,如衰老时。传导异常切断心脏除极正常顺序,也能引起缓慢型心律失常。此时视阻滞所在部位,下级起搏点开始建立"逸搏"节律("escape" rhythm)。传导阻滞的发生,一般都是由于房室结、His束或左(右)束支的纤维化或钙化。但是副交感神经张力增强,也能引起传导阻滞,如睡眠期间和训练有素的运动员,还可能是药物对房室结的作用,如洋地黄、β-肾上腺素能性阻滞剂、钙通道阻滞剂等。

推荐阅读

Antzelevich C. Basic mechanisms of reentrant arrhythmias. Curr Opin Cardiol, 2001, 16:1 -7.
深入剖析各种折返模型的发生机制。

Armoundas AA, Wu R, Juang G et al. Electrical and structural remodeling of the failing ventricle. Pharmacol Ther, 2001, 92:213 -230.
有关当前心脏重建方面的认识(综述)。

Keating MT, Sanguonetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. Cell, 2001, 104:569.
有关已知离子通道失常及其对心律失常的影响的优秀综述。

Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy: Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. Cardiovasc Res, 2001, 52:345.
抗心律失常治疗的最新进展。

Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class Ⅲ antiarrhythmic agents: Sex-based differences and other issues. Am J Cardiol, 2001, 91(Suppl 1)390 -440.
Ⅲ类抗心律失常药的促心律失常风险,分析男女差异和其他有关问题。

(王贤才 译;王小磊,严丽洁,王贤俊 校)

第 58 章

电生理诊断技术

Jay W. Mason

临床心脏电生理学(clinical cardiac electrophysiology)立足于心律失常的诊断及猝死风险评估的大量检查,这些检查项目还在不断增加中(表 58-1)。

心电图

12 导联心电图(ECG)能为房室传导阻滞发生部位(第 50 章)、Wolff-Parkinson-White 综合征时附加纤维(accessory fibers)所在位置(第 59 章)、某些快速型室上性心律失常折返机制(第 59 章)以及某些室性心动过速起源部位和药物效应(第 60 章)等,提供有力预报。心电图还可用于检测抗心律失常药的毒性先兆,如 I C 类药物的 QRS 过度增宽, I A 和Ⅲ类药物的 QT 时间延长(第 62 章)等。面对可能为心律失常引起的症状,及时记录 12 导联心电图的重要性真是怎么强调也不算过分,因为没有心电证实,症状发生的真实原因就不能得到确认。心电图监护下跑台(活动平板)(treadmill)及其他形式运动应激试验(exercise stress testing)诱导运动相关的心律失常,可用于诊断,评估药物如氟卡尼(flecainide)、普罗帕酮(propafenone)(第 62 章)抑制心律失常的疗效,激起运动诱导的室性心动过速。QT 离差(QT dispersion)测定方法不一,但都是测定同一份 12 导联心电图上最长和最短 QT 间期。正常人此离差度一般 <60 毫秒,有过心肌梗死的病人为 60 ~ 80 毫秒,左室肥厚者 80 ~ 100 毫秒,QT 延长综合征时为 100 ~ 120 毫秒。QT 离差可能反映复极化的局部差异,而这是可能诱发心室颤动的。

T 波振幅参差,也与心律失常风险有关。美国食品药品管理局(FDA)已批准以一种新测定法即 T 波毫伏交替,为已有某些疾病如冠心病和心衰病人猝死风险增高的依据,因为它能诱发室性心律失常。测定运动时 T 波振幅的逐个变异,心率 <110 次/分时持续相差在 2 μV 以上,即应考虑风险增高。

对遗传性心律失常分子遗传认识的提高,使得临床医师能利用 12 导联心电图,对某些情况作出更具基因特异性的诊断,从而给予更为确切的治疗。现已发现很多遗传形式不同的长 QT 综合征(第 60 章),LQT1、LQT2 和 LQT3 是研究最为深入的 LQT 遗传型,常伴有典型心电图改变(LQT1 为 T 波增宽、振幅增高;LQT2 为 T 波增宽而有切迹;LQT3 为 ST 段延长而 T 波变窄)。有些遗传型的 Brugada 综合征和致心律失常性右室发育不良(arrhythmogenic right ventricular dysplasia)(第 60 章)病人,也有典型改变。

信号平均心电图

通常常规 12 导联心电图是在放大滤波情况下记录的,接受频率为 0.1 ~ 150 Hz。QRS 复波频率大多在 25 ~ 150 Hz 间,肌肉伪差和其他非心源性信号也在此范围内。而可能含有实用信息的心肌的高频小信号,却不能由常规心电图在背景噪音中检出。用信号平均方法(signal averaging)就能发现这些有用的低幅信号,因为它们出现于每个 QRS 复波,而背景噪音则是随机发生的,或与心律无关。信号平均心电图(SAECG)平均 100 个以上 QRS 复波,确定有再现性的低振幅心脏信号,最重要的是 QRS 复波终末部分的低振幅电位,这对有过心肌梗死的病人发生室性心动过速有预报作用,且与左室功能及其他风险预测因素无关。还已证明 SAECG 能帮助原因不明性晕厥病人,确定晕厥可能是心动过速引起的。冠心病、左室功能失常和非持续型室性心动过速病人 SAECG 失常,对心律失常性、心源性和总死亡率都有预测作用。但是 SAECG 并非能鉴定所有易致心律失常的病种,因此不是所有心脏电生理专家都会常规采用的。因

表 58-1

心律失常诊断试验

试验	检查指征	优缺点
12 导联心电图	确定心律失常,预测心律失常发生机制及抗心律失常药物毒性	心电图检查简便易行,但确诊心律失常可能尚需其他试验
QT 离差	评估猝死风险	虽为独立预测指标,但据此施治,准确度尚嫌不足
信号平均心电图	评估发生快速型心律失常风险	结果阳性倾向治疗,如尚存疑应考虑介入性检查,但不能仅凭这项检查作出决定
T 波交替	评估猝死风险	美国 FDA 已批准用于猝死风险评估
Holter 监测		
心律记录	发现多次心律失常并予量化	为诊断和评估抗心律失常疗法提供丰富资料,但对发作不多的心律失常作用不大
心率变异	评估猝死风险	可能是评估猝死风险最准确的预测指标
QT 变异	评估猝死风险	有关研究尚嫌不足
ST 段监测	发现冠状动脉缺血	虽已证实能预测冠心事件,但干预效果尚未明确
事件监护	发现不常见心律失常	
体表电位标测	测定心脏局部电活动	在确定异常部位上优于 12 导联心电图,但临床一般不用
电生理检查		
自律性测定	检查窦房结和次级起搏点功能	相对不敏感,但为窦房结病变的特异标志
传导和不应期测定	发现传导系统病变和房室阻滞风险	准确说明现有不应期和传导,但对房室传导阻滞的预测敏感性较差
诱导心动过速	确定快速型心律失常发生机制和晕厥及其他症状的可能原因	对快速型心律失常的处理极有价值,但假阳性太多,也使其应用价值削弱
药物学检查	预测抗心律失常药物疗效	虽说实用,但埋藏式心复律除颤器的推出已使其重要性减低
器材评估	检测起搏器和埋藏式心复律除颤器功能	不能取代
激动标测	确定心律失常机制和消融目标,评估心肌生机	对快速型心律失常的介入性治疗至关重要,但对冠心病相关的室性心律失常意义较差
倾斜试验	检查晕厥的心脏抑制和血管减压机制	用于晕厥的最重要诊断新法,但假阳性率尚待澄清

FDA =(美国)食品药品管理局。

信号平均还能发现 P 波异常,从而对心房颤动和其他房性心律失常及其药物治疗效应作出预报和评估。

HOLTER 监测(连续心电监测)

Holter 监测是上世纪 60 年代初 Holter 及其同事开发的长期心律连续记录带,已成为分析心律和风险预测必不可少的精密检查技术。当前该系统是记录 24 小时以上心律资料,储存和分析数据的 3 种技术是:供以后分析的磁带记录,实时分析数据记录,供以后分析的数字储存。虽然已有更先进的技术推出,但 24 小时心律记录仍在应用,因为实时分析系统由于缺乏人的互动(消除伪差,矫正心搏分类失误),可能发生错误。

Holter 监测原来只有一个目的,即持续记录心律,以揭示发作性心律失常,但是现在已能藉此进行多方面分析,包括正常和异常搏动的分类与量化,快速型心律失常的鉴定,缓慢型心律失常和暂停的鉴定与量化,ST 段改变的揭示,以及这些情况与症状发生的相关性等。这对是否需要进行抗心律失常的药物治疗,评估抗心律失常药物治疗功效,以及确定是否须作心脏起搏等,都很实用。

当心律资料都被数字化以供分析时,所有记录到的 RR 间期都能用于计算。很多情况包括心衰和过去发生的心肌梗死,都能影响对心脏的自主性输入或其对冲动输入的回应能力,而使心率的可变性减低。心衰或曾有心肌梗死者丧失心率可变性(heart rate variability),可能是迷走性影响减低和交感性活力增加的综合结果,现知这是有利于心室颤动的发生的。心率可变性减低,对心肌梗死后有室性异位活动病人的死亡率的预测作用,是独立于其他因素的,可能有助于选择能受惠于治疗性干预的病例。心率可变主要是迷走活动的产物,现知它对心室颤动的发生是有保护作用的。

QT 间期与心率直接相关,并可受心脏病的影响。有些类型的长 QT 综合征,可在心率较慢的情况下,

促使QT时间的延长。QT间期的改变亦可与心率无关,如心肌梗死后病人,QT时间是异常延长的。现在已开发出由Holter监测记录自动测定QT间期的计算机程序。QT间期延长可能提示转归不良,QT间期可变性改变可能是特异性更高的风险提示因素。

Holter监测上与症状无关的发作性ST段压低,提示冠状动脉病的存在及其程度,据信是隐匿型缺血性发作造成的。虽然假阳性和假阴性ST段偏移的情况都有,对由Holter监测发现的隐匿型缺血的解释和治疗效应,也还存在不同看法,但有一点是很明确的,即这样的发作对缺血性不良事件的发生,具有独立的预报作用。

事件监护

Holter监测只限于连续心电图记录中的较短时段。如果目的是记录发生情况不多的症状发作期间的心律(不是每天都会出现的),则事件监测(event monitoring)是首选诊断技术。

事件监测即是在长时段内捕捉心律的间歇性活动。一般是为病人提供为期1月的非介入性系统,使他(她)在此期间可以根据症状的发生,随时记录心律活动。有一种事件监测是安置半长期导联。告诉病人怎样取除和安置电极,一般每天连接一次以上。该系统把心电图记录在能不断刷新前面资料的缓冲循环(loop buffer)上,记忆时间从数秒到数分钟不一,一般都可由程序设定。患者只要按下按钮,即可录下显症性时段的实况。记录器按照设定程序冻结前段时间录下的资料,继续实时记录现时心律活动。其他记录器也由病人在症状出现时应用,一般都在袖口或手持胸电极。这些器材都不复杂,电极也无需持续连接,但由于它们不能对前面心律留下记录,需要启用的时间,因此只适用于发作持续数分钟,经常都能方便启用记录仪的病人。两种记录仪都能通过电话把心律长条传递到中心接受站,在此进行分析,并及时提请医生的关注。埋藏式器材可以数月或数年不间断地持续监测心律,出现心律失常的时段能被记忆,并远程传递以供查阅。这些埋藏式环路记录仪(loop recorders)对不常发生的原因不明性晕厥的诊断作用,比其他非介入性常规方法更为有效。

体表电位标测

体表电位标测(body surface potential mapping)是围绕全胸表面安置200以上电极,进行标测。虽然由于需用专门设备,并对资料进行分析解释,使其临床应用受到限制,但在评估复极化的局部异质性、确定附加径路部位以及对梗死区的大小确定和定位上,仍优于12导联心电图。在揭示快速型室性心动过速的起源上也比心电图为优。

电生理检查

电生理检查(electrophysiologic study)是以暂时或永久性心脏电极直接记录和起搏,以达到诊断和治疗的目的。电生理检查的最常见指征是室上性心动过速(第59章)、室性心动过速(第60章)和猝死(第60章)。其他重要指征还有房室阻滞,窦房结功能失常和原因不明性晕厥(第59章,第435章)。

起搏和记录技术

装有1~12个(或更多)电极的导管。经静脉或动脉插入,荧屏导引下,进人心脏不同部位,进行记录和起搏。主要是测定记录到的每个信号时间,以揭示局部传导时间和激活顺序的异常改变。其他重要测定项目还有局部复极时间、局部组织不应期和自发性起搏点活动等。

大多数电生理检查时,导管都送达甫出三尖瓣的His束区,窦性心律时,此处可在心房和心室除极化间,出现一个锐利的高频转折。此转折的出现和发生时间,决定房室阻滞发生部位和快速型心律失常的发生机制。

利用程控电刺激即精密定时的起搏,检测正常和异常途径的传导时间,引发快速型心律失常,以利深入分析。检查室上性心动过速时,应在心房多处起搏、描记,以确定心动过速的发生机制(第59章),包括导管消融术(第61章)的可能位置。如因室性心动过速或猝死进行检查,应强调心室起搏和描记。如为原因不明性晕厥进行检查,应注意窦房结和房室传导系统应对起搏应力的能力,以及发生室性和室上性快速型心律失常的心脏易损性(vulnerability)。

药物学试验

大多数室上性和室性快速型心律失常,都能在电

生理检查期间,通过程控刺激来引发。以抗心律失常药物防其发生,预计可以收到长期药物疗效,因此药物学试验是从事电生理检查的常见指征。但是Holter监测也能对抗心律失常药物疗效作出预计,一项大规模随机试验已证明在预测的准确性上,电生理检查与Holter监测并无差异。又因对室性快速型心动过速病人来说,埋藏式心复律除颤装置功效,已证明优于抗心律失常药(第60章,第61章),因此药物电生理检查已部分为器材埋藏取代。

器材评估

控制室上性和室性快速型心律失常的埋藏式器材使用日多,对这些器材的检测和评估,也是电生理检查的一项重要内容(第61章)。对复发性室性心动过速病人,通过心律失常的引发和中止,确定有效传感和起搏方式,以进入埋藏式器材的记忆程序中。对心室颤动病人,应测试导联安置和除颤电击发放的有效性。起搏器功效即可由电生理检查决定。对复发性、持续性心房颤动病人,心房除颤器材的测试法与心室器材大致相同,即检测是否能有效发现和中止心律失常。

激活顺序标测

药物治疗无效的折返性快速型室上性心律失常病人,常由导管发送一种清除性物质(一般是发放射频能〈radiofrequency energy〉),至与心律失常有关的心肌特定部位(第61章)。从事这项治疗前,多数病人都要先作复杂的心内电生理标测。

心脏电激活顺序的标测,是诊断和处理顽固性心律失常的最重要一步。标测目的是确定心律失常的发生机制,如澄清折返的主要通道和治疗可能收效的节段。有时能发现引发心动过速的小灶区,以后即可对此施治。通过标测,对与电极接触的组织电激活时间与某一基准时点(如QRS复波起始)进行比较。通过反复测试,记录到足够位点,构成激活图标,显示各位点上的相对激活时间,以及激活波峰的推进方向和速度。多数标测导管都装有多个电极,可以同时记录到几个位点的电活动。更新式标测技术所用血管内导管,装有无触点探头,表面有很多密集而分立的电极,推出管腔后,即像"篮"样涌出,与腔壁接触,记录心内膜信号。如果同时对很多位点进行标测,则病理性搏动只需出现几次即可获悉。采用强烈数字获取系统,可对临床医师立即展示激活资料。所有4个心腔以及肺动脉、主动脉根、冠状窦、冠状静脉和冠状动脉等处,都能获得实用的标测数据。开胸心脏手术时也可进行激活标测。

生机标测(viability mapping)是新近应用的多位点心内电描记术,可以对已因瘢痕组织而发生永久性功能失常的心肌,发育障碍或处于"冬眠"状态但仍能恢复功能的心肌以及正常心肌作出区别。但是这种检测技术的准确性尚未以金标准进行充分测试。

倾斜试验

晕厥病因不详时,昂头倾斜试验(head-up tilt testing)可能发现神经心源性病因。大多数倾斜试验都是先作30分钟基础测定,再将台面抬高60度~80度共60分钟。心率和血压一直都在监测中。有些实验室还加做多个心电图导联、动脉内压力、脑电图、呼吸、胸电阻(估计心搏量),并以经颅多普勒超声测定脑血流速度。还可以异丙肾上腺素(Isoproterenol)或硝酸甘油提高测试的敏感性。神经心源性晕厥(neurocardiogenic syncope)病人的典型反应是心率和血压突发性剧降(图58-1)。有些病人只是血压下降,心率并不减低。倾斜试验虽是检查晕厥的重要诊断方

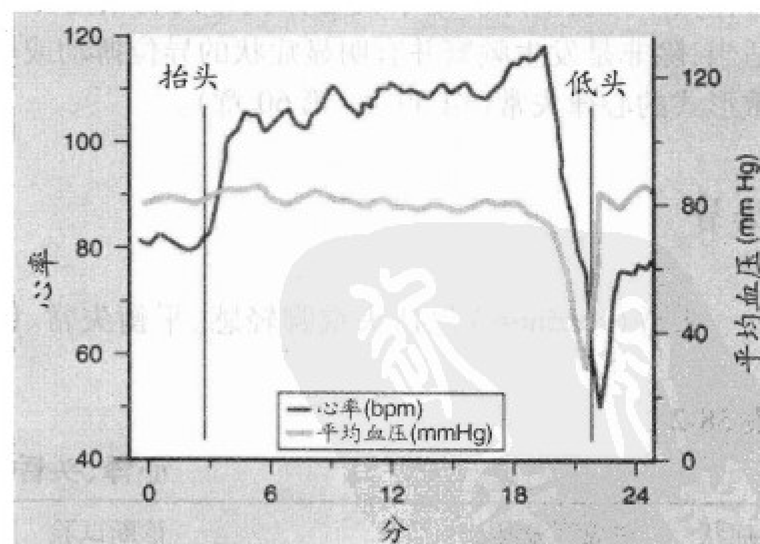


图58-1 抬头倾斜试验,患者女性,18岁,因与疼痛有关的晕厥史而来检查,晕厥发生前先有头晕、眼前发黑和出汗。试验期间,晕厥前也有类似前驱症状。注意心率和血压(BP)在心率初期增高后,几乎同时出现的急剧下降。头部放低后,生命体征很快恢复正常。(犹他大学Robert F. Sprung惠赠。)

法,但最好是在其他心脏性病因都已排除后,再做此检查,因为试验假阳性很常见。有一项研究证明:倾斜试验阳性病人,以后发生由埋藏式环式记录仪诊断的缓慢型心律失常性晕厥的发生率,与试验阴性者无何差异。

神经心源性晕厥包括人们熟知的血管迷走性晕厥(vasovagal faint)。各种类型神经心源性晕厥时,都因自主神经反射失当,动脉阻力血管扩张,窦房结及下级起搏点活动则可受到抑制。有些病例则因脱水或静脉血淤积,心脏机械感受器受到过分刺激引起的反射活动,此时心肌收缩性能代偿性增加,机械感受器亦被激活。此外还可能涉及其他很多抑制性反射触发因素。

心悸、头昏和晕厥的诊断途径

心悸、头昏和晕厥都是常见症状(表 58-2)。很多病人无需专家,即可对这些症状进行诊断和治疗。

心悸

心悸(palpitation)常被描述为心慌或胸部"扑通"直跳的感觉。一般都是房性或室性早搏所致,通常无需进一步检查,特别是心脏听诊或脉搏触扪符合单个早搏时。但如晕厥前先有心悸,即须引起注意。良性心悸大多无需治疗。给予抗心律失常药物治疗亦不适当,除非是发生频繁并有明显症状的异位搏动或较重形式的心律失常(第 59 章,第 60 章)。

头昏

头昏(dizziness)包括头重脚轻感、平衡失常、眩晕和晕厥前期,潜在病因不一。病史在决定如何深入检查上至关重要。很多病人特别是老人,发生体位性低血压与站立有关,特别是蹲位或屈身起立时。如体检正常,一般亦无需深入检查。但如是失去平衡或眩晕(vertigo)(第 435 章,第 470 章),应注意追查非心源性病因。晕厥前期(presyncope)是指不是体位改变引起的接近意识丧失的感觉,应像明显晕厥一样深入检查。

晕厥

病史是晕厥(syncope)检查的最重要一步(第 435 章)。很多病人都能从周密查证的病史中,发现可能病因,故应列为深入检查的第一要务。如有人亲眼见过晕厥发生,应将与目击者直接交谈内容,记入完整病史。

晕厥发作大多都有心血管方面的原因,最常见的当是心律失常和神经心源性晕厥(neurocardiogenic syncope)(实际上就是一种激化的血管迷走性反应)。缓慢型心律失常性晕厥一般是窦房结病变引起的,或为房室传导障碍所致(第 50 章,第 435 章)。但窦房结病变时一般是发生晕厥前期而非真正的晕厥。真正发生晕厥时,一般都先有数秒钟的警示症状,再陷于晕厥。与 His-Purkinje 病或 Morgagni-Stokes-Adams 发作有关的晕倒发作,发生常较突然。快速型心律失常性晕厥可能有也可能没有预警征象,取决于心律。室上性和室性心动过速常有预警,一般都会自行消失。患者在意识丧失前,常先有一阵快速心动。心室颤动突发晕厥,不做心电复律,很难恢复。神经心源性晕厥先有头昏和其他症状,但亦可为突发性。往往是先有体位改变而于坐起或站立时发生的,或因长期站立很少活动,或为静脉穿刺之类事件诱发。

精神性晕厥(心因性晕厥,psychogenic syncope)

表 58-2

心悸、头昏和晕厥的诊断途径

症状	最常见病因	诊断试验
心悸	PAC, PVC, SVT 包括 AF, VT, AVB,心理障碍	病史和体检→Holter 或外部事件监测(视症状出现频度而定)→运动应激试验(如与运动有关)→EPS(如症状提示持续性心律失常)
头昏	心律失常,药物、前庭障碍,小脑病,心理障碍	病史和体检→Holter 或外部事件监测(视症状出现频度而定)→ENT 或神经科会诊→倾斜试验→EPS(如症状甚重,心律失常未排除)
晕厥	心律失常,神经心源性反射,药物,心理障碍	病史和体检→外部或埋藏式事件监测→倾斜试验→SAECG→EPS(如仍疑有心律失常)→葡萄糖耐量试验→神经或精神科会诊

PAC = 房性早搏;PVC = 室性早搏;SVT = 室上性心动过速;AF = 心房颤动;VT = 室性心动过速;AVB = 房室阻滞;EPS = 电生理检查;ENT = 耳、鼻、咽喉;SAECG = 信号平均心电图。

可能是居第二位的最常见晕厥病因。常为复发性,有目击者,很少会因晕倒而致伤。虽然初次接诊时就可能想到心因性,但只能在已排除心血管和神经病因后,才能作此诊断。

神经病因性晕厥少见得多(第435章),包括癫痫发作和椎基底动脉床的短暂缺血等情况。如发作表现明显或有典型癫痫发作后状态(postictal state),应想到癫痫。但癫痫发作也不一定都是神经性病因,心血管性虚脱偶亦可致典型癫痫发作综合征。但低血压所致癫痫发作一般为时短暂,未必伴有尿便失禁及癫痫后状态。

发作监测是更可取的诊断试验。Holter监测在晕厥检查中只居次要地位,只对每日有此发作的病人可能有助。如对原因不明性晕厥的一项随机试验指出:埋藏式环路记录仪诊断心律失常性晕厥,比联合应用体外环路记录仪、倾斜试验和电生理检查更为有效。[1]

神经心源性晕厥的治疗

神经心源性晕厥的治疗很有挑战性。支持性袜套能防止静脉血淤积,氟氢可的松(fludrocortisone)和增加盐摄入量则能扩充血容量。随机试验证明:有缩血管作用的纯α激动剂米多君(midodrine)和选择性5-羟色胺重摄抑制剂的抗抑郁剂帕罗西汀(paroxetine),可使神经心源性晕厥的复发率大为减低。[2,5] 基于同样理由(异丙肾上腺素能激起症状),β受体阻滞剂也被推荐应用,收效不一,但一般都比安慰剂效果要好。[4]对倾斜试验时与明显心动过缓有关的复发性体质虚弱的神经心源性晕厥,永久性起搏能防止心动过缓的不当发作而使晕厥复发大为减少,[3]但近来的双盲试验发现对心动过缓程度较轻的病例,收益不大。[6]

A级论证文献

❶Krahn AD, Kleip GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: Conventional diagnostic testing versus prolonged monitoring diagnostic testing versus prolonged monitoring strategy. Circulation, 2001, 104: 46 - 61.
常规诊断检查与长期监测方法评估晕厥的随机试验。

❷Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J An Coll Cardiol, 1999, 33: 1227 - 1230.
选择性5-羟色胺重摄抑制剂盐酸帕罗西汀对顽固性迷走性晕厥疗效的随机双盲安慰剂对照试验。

❸Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. For the Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators: Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: A multicenter, randomized, controlled trial. Circulation, 2001, 104: 52 - 57.
永久性起搏与药物治疗预防复发性迷走性晕厥的比较,多中心协作随机对照试验结果(专题研究组的报告)。

❹Ventura R, Maas R, Zeidlev D, et al. A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with positive or negative response to head-up tilt test. Pacing Clin Electrophysiol, 2002, 25: 816 - 821.
β受体阻滞剂治疗抬头倾斜试验阳性和阴性病人复发性晕厥的随机对照试验。

❺Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, et al. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: A randomized control study. Cardiovasc Electrophysiol, 2001, 12: 935 - 938.
米多君对有严重症状的神经心源性晕厥病人治疗作用的随机对照研究。

❻Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS Ⅱ): A randomized trial. JAMA, 2003, 289: 2224 - 2229.
起搏器预防严重复发性迷走性晕厥的随机试验(专题研究组报告)。

推荐阅读

Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur

Heart J,2001,22:1256 – 1306.
欧洲心脏学会专家组就晕厥的诊断和治疗提出的综合性权威意见。

Chen LY,Gersh BJ,Hodge DQ,et al. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple causes of syncope. Mayo Clin Proc,2003,78:414 – 420.
多种病因性晕厥的患病率和转归分析,恶化者18%。

Gold MR,Bloomield DM. A comparison of T-wave alternans,signal-averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. J Am Coll Cardiol,2000,36:2247 – 2253.
T波交替、信号平均心电图和程控心室刺激对心律失常风险的比较,这项多中心协作的前瞻性研究证明:T波交替对自发性室性心律失常和死亡的预测作用,准确性可与电生理检查相当。

Sarasim FP,Louis-Simonet M,Carballo D,et al. Prospective evaluation of patients with syncope:A population-based study. Am J Med,2001,111:177 – 184.
这项来自瑞士的前瞻性研究证明以病史、体检和心电图为基础的诊断方法,对非选择性群体中晕厥检查很有成效。

(王贯才 译;严丽洁,陈春英 校)

第59章
室上性心律失常

Masood Akhtar

心房和心室在电活动上是由纤维组织即解剖学的房室交界处分隔开的。房室交界处的纤维结构，是二尖瓣和三尖瓣环和室间隔的纤维部分。在无电桥(electrical bridge)存在的情况下，心房冲动不能越过这个纤维性缝隙。正常情况下房室结和His-Purkinje系统(HPS)是唯一的电通路。有些人在正常径路之外，还有一条直接连接心房和心室的电路，这是预激综合征如Wolf-Parkinson-White(WPW)综合征发生的基础。

任何在His束左右分支以上发生的心律失常，都属室上性心律失常(supraventricular arrhythmias)。由此产生的QRS复波形态正常，亦可由于束支或分支阻滞(差异传导)或由附加路径传导(异常传导或预激)而使QRS增宽。室上性心律失常可以大致分为快速型和缓慢型两大类。

快速型心律失常

室上性快速心律失常(supraventricular tachyarrhythmias)可以孤立性期前收缩波群或持续(非持续)性快速心律失常出现。非持续性心动过速(non-sustained tachycardias)的最常见定义是以频率每分钟100次以上、连续3次搏动以上、持续时间不到30秒钟的心律失常。持续性心动过速(sustained tachycardia)则是持续30秒钟以上的长时间心动过速，但亦可在静脉注药、超速起搏(overdrive pacing)或直流电心复律(directcurrent electrical cardioversion)等干预下提前结束。

期前心房复波

期前房性复波(PAC)可起于左右心房的任何部位。P波形态取决于源出何处，但与窦性心律时是有区别的，除非PAC是在右房上部与上腔静脉连接处即紧靠窦房结处发出的。P波总是出现在QRS波之前(图59-1A)，但如正逢房室结或HPS绝对不应期，P波被阻断，其后即无QRS复波。被阻断的PAC可能误作第二度房室阻滞，除非已由PP间期的缩短发现其期前性；或误作窦房结功能失常(SND)，如果P波不易觉察的话；ST-T段变形往往是匿有P波的线索。

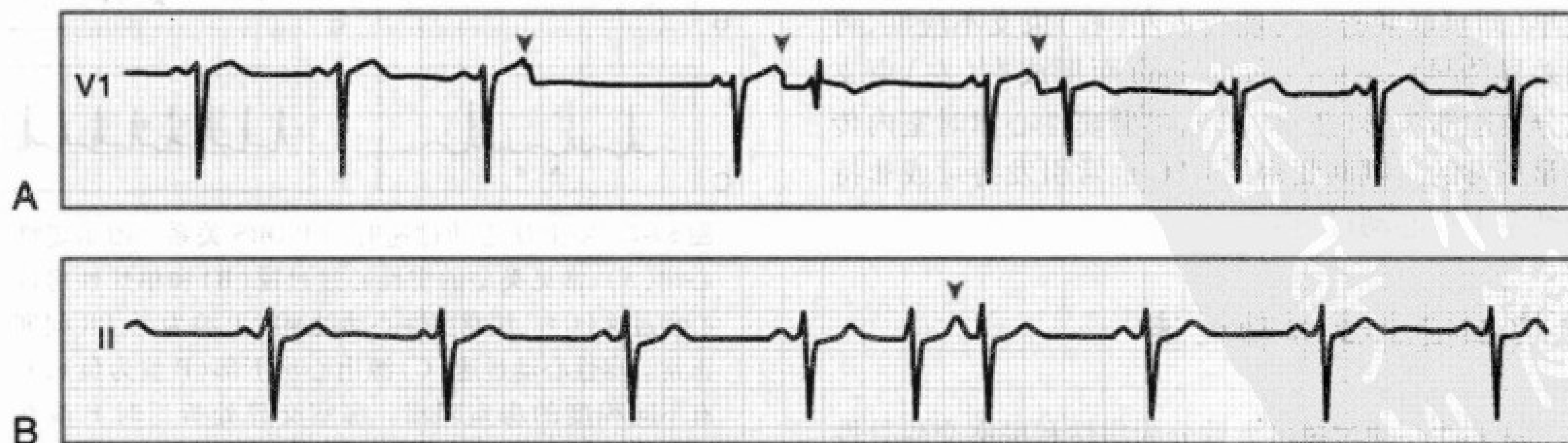


图59-1 孤立性期前复波。A，3个期前发生的心房复波(PAC)(箭头)。第1个P波被阻断，以后2个传导到心室，由于期前冲动在His-Purkinje系统(HPS)不应期下达，故QRS形态与窦性复波不同(差异传导)。B，交界处性期前复波(第5个复波)。注意窦性和前无P波的早搏QRS复波形态相似。下一窦性P波(箭头)及时出现并下传至心室。心电图导联皆已标明。(仿Akhtar M. Examination of the heart：V. The electrogram. 美国心脏协会〈AHA〉惠允引用。)

表 59-1

室上性心动过速

	RR 规律性	P 波形态
房性心动过速		
窦性心动过速	规律	Ⅱ、Ⅲ、aVF 正波
窦房结折返	规律	Ⅱ、Ⅲ、aVF 正波
单灶性房性心动过速	规律	P 波形态与窦性不同
多灶性房性心动过速	不规律	不同形态的 P 波≥3 个
心房扑动,普通型,逆钟向	规律,AV 阻滞不一时不规律	锯齿形扑动波,波形规律,Ⅱ、Ⅲ、aVF 负波
心房扑动,非普通型,顺钟向	规律,AV 阻滞不一时不规律	扑动波直立;Ⅱ、Ⅲ、aVF 正波
心房颤动	绝对不整	不规整颤动波
AV 交界处心动过速		
AV 折返(由附加径路)		
顺行性	规律	ST-T 波中逆行 P 波
逆行性	规律预激	P 波逆行,RP 短
传导慢	规律	P 波见于 T 波末或以后(RP 长)
心房束(逆行性)	规律预激	逆行 P 波,RP 短
AV 结折返		
普通型(慢-快)	规律	P 波逆行,隐于 QRS(RP 短)
非普通型(快-慢)	规律	逆行 P 波见于 T 波末或以后(RP 长)
其他(慢-慢)	规律	PR-RP 大致相等
非阵发性交界处心动过速*	规律,心率慢	AV 脱节
自主性交界处心动过速*	规律	AV 脱节

*起源位点常在结下。
AV = 房室。

期前 QRS 复波如形态与主导(窦性)心律中 QRS 相同,但前无 P 波,则为房室交界处早搏(图 59-1B)。2 个以上形态各异的 P 波,发生频率在每分钟 100 次以下,则为***游走性心房起搏点***(wandering atrial pacemaker)。

来自心房或房室交界处期前复波,一般仍保持窦性复波时的同样室内传导形式,即如果窦性心律时为正常 QRS 复波或束支阻滞波形,则期前复波预期也会出现这样的波形(图 59-2B)。但如期前复波发生较早(即耦联紧密),可能侵占左(右)束支不应期,将因差异传导(aberrat conduction)而形成右(左)束支或分支阻滞波形(图 59-1A),尽管窦性心律时室内传导是正常的。耦联紧密的 PAC 也常引发持续或非持续性室上性心动过速。

持续性室上性心动过速

室上性心动过速可大致分为房性和房室交界处性两类(表 59-1)。房性心动过速因与房室结传导无关,故在有效迷走操作下(如颈动脉窦按摩,Valsalva 动作),房室传导阻滞,但心房运作仍可继续。反之,房室交界处心动过速则需经房室结传导才能持续,故通过迷走操作诱导房室阻滞,一般可使其心动过速停止。

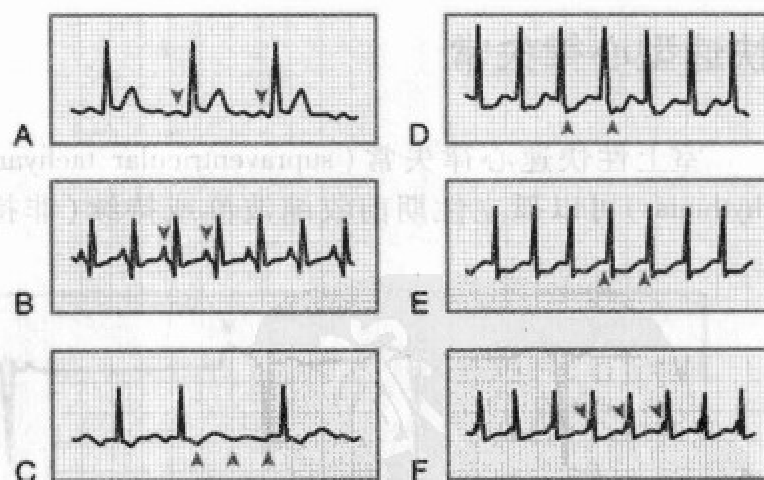


图 59-2 室上性心动过速时的 P-QRS 关系。图示窦性心律(A)、常见类型的窦性心过过速(B)和单灶性房性心动过速(C)。注意窦性心动过速时 P 波为正,PR 间期正常。房性心动过速(C)源出心房下部(P 波为负),并有不同程度的房室阻滞。房室交界处折返时 P 波在 QRS 之后,房室折返时在 ST 段中(D),而在常见房室结折返时则匿于 QRS 复波中(E)。非阵发性交界处心动过速,心房心室分别被激动(F)。由于交界处频率加速,与窦性机制发生竞争,故出现房室脱节。注意 P 波在 QRS 中的逐渐进出情形。各列心电图皆为Ⅱ导联。

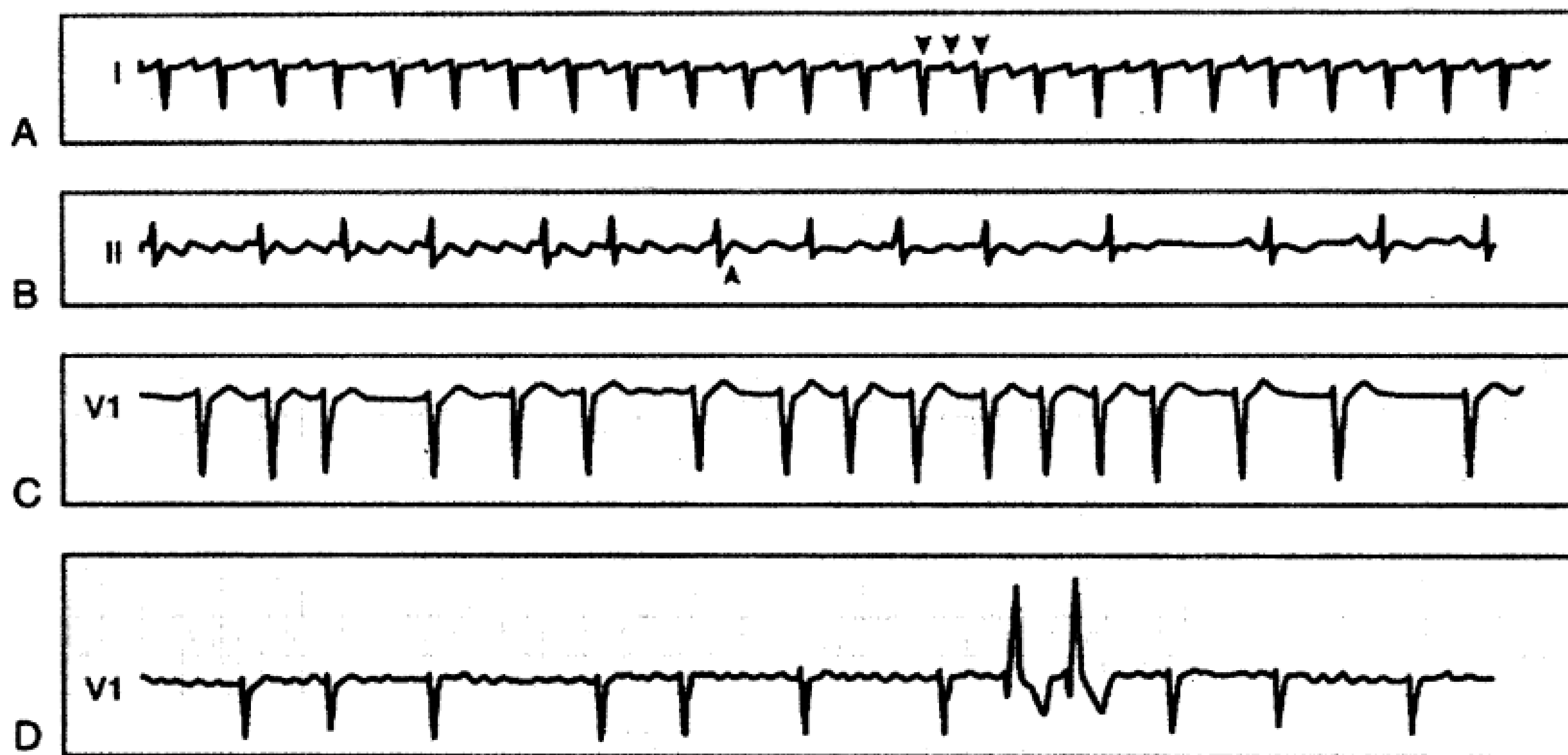


图59-3 心房扑动和心房颤动。A,规律的窄QRS心动过速,心室率150次/分,心房扑动时最常见的是2:1房室传导阻滞。B,房室阻滞度更高时,扑动波更为清晰,此例心房扑动短期转为心房颤动(箭头处),再转为窦性心律。C和D,心房颤动,C中心房活动甚难确定,但在D中则极为清晰,二者的RR间期皆绝对不整。D中有两个连续QRS复波由于差异传导而呈右束支阻滞波形。(仿Akhtar M. Examination of the heart:V. The electrogram. 美国心脏协会(AHA)惠允引用。)

房性心动过速

窦性心动过速

窦性心动过速(sinus tachycardia)通常都是正常自动性的提高,见于肾上腺素能性冲动增加的情况。由于交感性刺激或迷走性撤出也会使房室结传导增强,因此尽管窦性频率增加,PR间期不致延长。P波形态与窦性心律时相同,Ⅱ、Ⅲ、aVF导联直立(图59-2B),V_1双相,因为窦房结是以正常顺序使左右心房除极的。窦性心动过速时,心率很少超逾200次/分,一般都在150次/分以下。

窦房结折返

P波形态与窦性心律相似,但其内在机制则是窦房结区中的折返。与生理形式的窦性心动过速不同,因为它是逐渐开始和终止的,而窦房结折返起始和结束都是突发的。像其他很多房性折返性心动过速一样,窦房结折返一般也是一次PAC触发的。心房节律突然加速,可使PR间期延长甚至由于房室结内传导预期中的生理性迟延而使房室结传导阻滞,除非同时伴随的交感性刺激利于房室结传导的通过。心房率在150~250次/分之间。房室传导1:1或不同程度房室传导阻滞,视房室传导状况而定。

房性心动过速

任何起源于房室交界处以上、P波形态与窦性心律时不同的心动过速,即为房性心动过速(图59-2C)。一般说来,由左(右)心房上部发出的冲动,在下方导联(Ⅱ、Ⅲ、aVF)中的P波为正波,而由下部发出的冲动在以上导联中记录的P波则为负波。房性心动过速的发生可由于正常自动性提高、异常自动性、触发活性和折返(第57章)。在电生理实验室中,很易由心房电刺激而使折返形式再现(第58章)。每次心搏的P波形态都相同时,为**单灶性房性心动过速**,而有几种不同形态的P波则为**多灶性房性心动过速**。心房率在100~250次/分之间,心室回应率视房室传导情况而定,心房率在200次/分以下时,常为1:1P波/QRS复波;心房率更高,则常有不同程度传导阻滞(如3:2,2:1,3:1)(图59-2C)。心脏活性药物特别是抗心律失常药,对心房率和房室传导都有明显影响(第57章)。

心房扑动

心房扑动时心房率规律,频率在250~350次/分间(300次/分最常见)(图59-3A,图59-3B)。心房扑动通常在Ⅱ、Ⅲ、aVF导联中呈“锯齿”(sawtooth)状,冲动传播局限在右房,传播径路极为一致。折返冲动从右房前外侧经后间隔窄峡部,再沿房间隔至右房上

部(反时钟)。偶发的左房激活在下方导联中产生负的锯齿样扑动波。在径路中方向与此相反,将在同样导联中产生正的扑动波(不常见或顺时钟)。其他波形的扑动波可能源出他处(包括左房)。心室回应一般2:1或4:1,相当心室率分别为150次/分和75次/分。3:1房室比不常见,病人亦能充分耐受。1:1房室回应罕见,可能引起严重血流动力学后果。

心房颤动

心房颤动(AF)是成人中最常见的持续性心律失常,美国患心房颤动人数在200万以上,每年诊断的新病例数达16万人。心房颤动发生率随着年龄的增长而增加,75岁以上老人中,6%以上有之。心房颤动时,心房混乱、快速而不规整的电活动超逾400次/分(图59-3C)。心室回应率亦不规律,且变异极大(绝对不规整)。心房已无有效收缩,故心房内易有血块形成。以后心房颤动复律时,可能发生栓塞而造成破坏性后果。体表心电图上,颤动波可粗可细,或难于辨认(图59-3C,图59-3D)。但由于RR波的不规律性,心房颤动的诊断还是比较容易的。如果冲动到达束支时正当不应期,将出现差异传达。在无附加径路存在的情况下,经房室结-HPS的心室平均回应率很少超逾200次/分,一般都在150次/分以下。但如有快速传导的附加径路存在,心室率可能超逾300次/分以致引发心室颤动。

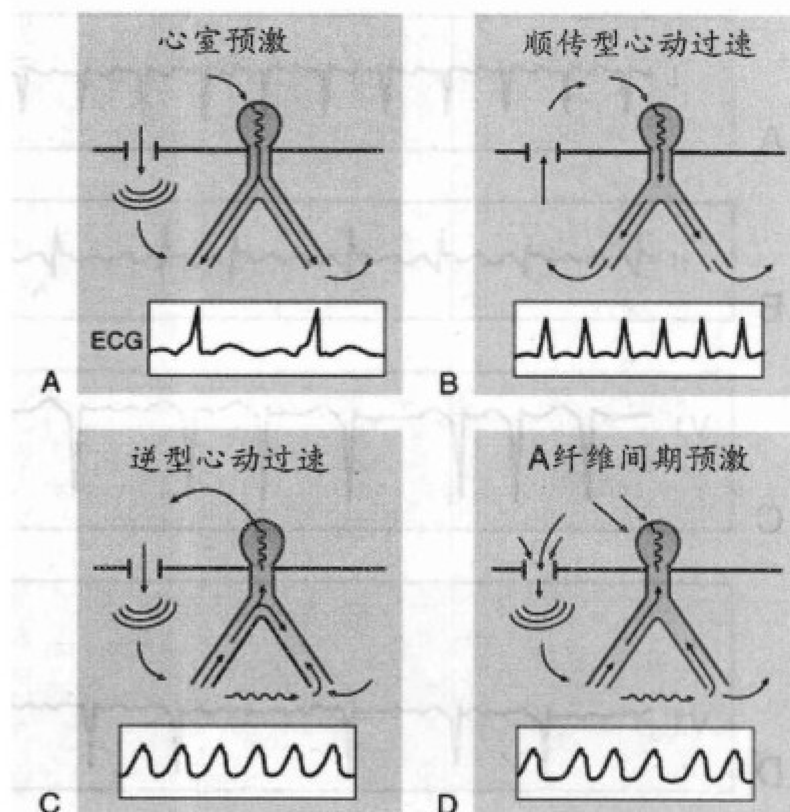


图59-4 Wolff-Parkinson-White综合征。A,由于心室经附加径路提早激活出现心室预激征(PR间期短及δ波)。B,窄QRS心动过速,前向传导经房室结-His-Purkinje系统,逆向传导由附加径路(顺向心动过速)。C,折返径路相反形成的逆向心动过速,出现规律的预激复波。D,心房颤动时,附加径路优先传导,产生快速而不规律的预激波。(仿Akhtar M. Examination of the heart: V. The electrogram. 美国心脏协会〈AHA〉惠允引用。)

房室交界处心动过速

需要长期处理的房室交界处心动过速(表59-1),绝大多数都是折返机制造成的。WPW综合征时的房室折返是典型形式,通常(>90%)都是由房性和(或)室性早搏引起的。

WPW综合征及其伴随的心动过速

PR间期短与QRS波起始模糊(图59-4A)联合出现,即为**心室预激综合征**(ventricular pre-excitation syndrome),如伴有心动过速史,则构成Wolf-Parkinson-White即WPW综合征。正常情况下,冲动须经房室结-HPS系统到达心室,PR间期120~200毫秒。如另有一附加径路(常称Kent束)连接心房与心室,冲动就可避开房室结传导迟延,更早传抵心室,故称预激(第57章)。PR间期长度是由附加径路附近到冲动起源处和经此传导时间的函数。如附加冲动经传导较慢区延搁,心室又可通过正常径路除极。但典型WPW病人,冲动先经附加径路到达心室,使QRS提早除极,故PR间期缩短(图59-3A)。由于QRS初始激活是肌肉对肌肉的传导,不是正常QRS期间由Purkinje to纤维激活,故QRS起始处模糊,产生所谓δ波。心室旋亦经正常径路激活,在心室肌肉中更快传播,QRS激活融合,而在δ波后,迅速留下波形记录。如心房或窦性冲动由于抵达迟延或附加径路无前向传导而从未到达心室,则为**隐性WPW综合征**,因为附加径路的逆行传导可能还是完好的,能够引起顺行性心动过速(orthodromic tachycardia)。附加径路以位于左室游离壁者居多(>50%),即左房与左室的连接。其次是连接右房与左室的后间隔径路(30%)。其余为右游离壁和前间隔附加径路,皆为右房与右室之间的联系。

WPW病人最常见的持续性心律失常是顺行性房室折返(图59-2D,图59-4B),冲动经正常径路传达心室,再经附加径路逆行传入心房,故在心动过速期间无心室预激征象(图59-2D)。少数病例的折返径路可能相反(逆行性),即冲动经附加径路传抵心室,再由正常径路逆行传抵心房,形成预激的QRS复波(图59-4C)。次常见但又常是最严重的心律失常是心房颤动(图59-4D),约40% WPW病人有此体验。

如在心房颤动期间附加径路迅速传导,就可能发生较快心室率,而使血压剧降,发生晕厥甚至心室颤动。与临床心动过速有关的其他附加径路还有心房束纤维(atriofascicular fibers)(即过去称为 Mahaim 纤维)和逆行缓慢传导径路。

房室结折返

如无心室预激,则最常见的房室交界处心动过速就是房室结折返(atrioventricular nodal re-entry, AVNR)。整个折返径路位于房室结区,是由于房室结不同部位传导和不应期不同所致。快速传导纤维(快径路)位置较前,不应期较长,而慢传导纤维位置靠后,不应期较短。常见类型的 AVNR,前向性传导由慢径路,逆行性传导由快径路,冲动前向传抵心室的时间与逆行传抵心房的时间相似(图 59-2E),P 与 QRS 复波几乎同时发生。故逆行 P 波要么隐匿在 QRS 复波中(图 59-2E),要么使 QRS 结束部分变形,而能由 ST 段的起始部分窥悉。次常见情况是:通过折返径路的传导方向是反的,以快径路下行传抵心室,再经慢径路逆行传抵心房,故 PR 间期缩短。如 P 波在 T 波之后,则其逆行形态(即Ⅱ、Ⅲ、aVF 中为负)一目了然。阵发性房性心动过速(PAT)中,75%以上是持续性 AVNR 和房室折返所致。

非阵发性交界处心动过速

非阵发性交界处心动过速起于 His 束区,激活心室的 QRS 复波形态与窦性搏动相似(图 59-2F)。逆行传导是由房室结,但不一定发生。如有逆行阻滞,窦性节律仍可保持,但因交界处冲动逆行进入房室结,使其处于不应状态,窦性 P 波亦可阻滞,从而可能发生房室脱节(图 59-2F)。P 波/QRS 复波可能为 1:1 关系,如 P 波为负,则可能为交界处性。心室率很少超逾 150 次/分,如频率 <100 次/分,则为**加速的交界处心律**(accelerated junctional rhythm)。发生机制即正常自律性的提高。

自主性交界处心动过速

体表心电图上,自主性交界处心动过速(automatic junctional tachycardia)与非阵发性交界处心动过速的主要差别是频率。前者较快,范围在 130~200 次/分。此型心律失常有发作性也有持续性。由于心率已与阵发性房室交界处折返性心动过速不相上下,QRS 复波形态又与窦性搏动相似,故心电图上与折返型心律失常区别的主要依据是有房室脱节存在,而其内在发生机制则是房室交界处自律性失常。

临床特征

通常所见窦性心动过速,是高肾上腺素能状态代谢需求增加引起的,如发热、体力劳动、容量不足、心衰、拟交感性药物或副交感阻滞剂、甲状腺毒症、嗜铬细胞瘤等。其他室上性心动过速则皆为心律失常,常引起心动过速相关症状,如心悸、心跳加速、头昏、气短、胸部不适、晕厥前兆(有时为明显晕厥)等。心房颤动时持续室上性心动过速,心室率失控,可致心动过速(相关)性心肌病(tachycardia-related cardiomyopathy),心律失常控制后即可恢复。

心房扩大、纤维化和心房肌急或慢性炎症,皆可引起房性心动过速。慢性肺病时,多灶性房性心动过速相对为多。心房颤动则常见于高龄、高血压、瓣膜病和肺病、急或慢性冠状动脉疾病、高肾上腺素能状态和代谢异常(如甲状腺毒症)等情况时。心房颤动还可在未发现任何心脏病变的情况下出现,即所谓孤立性心房颤动(lone atrial fibrillation)。心房颤动的血栓栓塞性风险,可因年龄、糖尿病、高血压、既往栓塞事件、瓣膜病和心衰而增加。65 岁以下孤立性房颤患者,栓塞概率最低,不到 1%。

折返性心动过速起始和终止皆为突发性,特别是以迷走性操作或药物静注终止时。功能性附加径路虽是先天性异常,临床症候可在任何年龄出现,如未作心电图,则无症状的心室预激可历时多年而未察觉。发现时,心室预激可能很像下壁或前间壁心肌梗死、右室肥大和左右束支阻滞。WPW 与二尖瓣脱垂及肥厚型心肌病的关系尚未洞悉,但单一和多条右侧附加径路以 Ebstein 畸形时较为常见。

非阵发性房室交界处心动过速常见于肾上腺素能冲动强化时,如心肌梗死或心脏手术后,应用拟交感性药物或副交感阻滞剂以及洋地黄中毒等情况。自主性交界处心动过速尚未发现与任何特定心血管病相关。

治疗

见表 59-2,表 59-3;第 61 章,第 62 章。

急性治疗

孤立性期前收缩很少会有明显风险,不会引起严重心律失常症状。故亦无需积极治疗。反之,非持续

表 59-2

各型室上性心律失常的药物选择

心律失常	急性静注疗法	长期口服疗法	长期抗凝
心房颤动	维拉帕米,地尔硫䓬,美托洛尔或地高辛(控速)	无器质性心脏病者:ⅠA或ⅠC类药物 心衰:胺碘酮或多非利特	是
	伊布利特(心复律)	高血压:索他洛尔或ⅠA,ⅠC类药物	
WPW综合征所致快速心房颤动	伊布利特或普鲁卡因胺,勿用维拉帕米及地高辛	胺碘酮,索他洛尔,或ⅠA,ⅠC类药物	否
心房扑动	维拉帕米,地尔硫䓬,美托洛尔,艾司洛尔或地高辛	胺碘酮,索他洛尔,ⅠA或ⅠC类药物	是
阵发性室上性心动过速	腺苷,维拉帕米,普萘洛尔,艾司洛尔或美托洛尔	β受体阻滞剂,钙通道阻滞剂,ⅠA或ⅠC类药物,或索他洛尔	

ⅠA类药物=普鲁卡因胺,奎尼丁,丙吡胺。

ⅠC类药物=氟卡尼,普罗帕酮。

仿 Scheinman MM, Kaushik V. Recognition and management of patients with tachyarrhythmias. In Braunwald E, Goldman L(eds). Primary Care Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

性室上性心动过速的持续或长时间反复发作,则一般皆须有效治疗。如须迅速控制室上性心动过速(如对心肌缺血及低血压病人),最好是作心律转复(cardioversion)(第61章)。房性心动过速包括心房扑动,可能自动转复,或在对其内在病因如缺氧、心衰等治疗后转复,或在诱发机制作用停止后转复。房室结折返或房室折返所致交界处心动过速的急性发作,可作颈动脉窦按摩之类迷走性操作,促其终止,因其可使窦性冲动明显减慢,房室结阻滞。房性心动过速时,腺苷和(或)迷走性刺激所致房室阻滞,大多足以揭示心动过速的心房起始处。但有些房性心动过速特别是窦房结附近发起的,亦可在应用腺苷后终止。静脉注射β受体阻滞剂和钙通道阻滞剂,亦可用于这一目的。为使房性心动过速、心房颤动和心房扑动-颤动时的心率得到持久控制,静脉注射艾司洛尔(esmolol)和地尔硫䓬(diltiazem)有效。

急性心房颤动(AF)如无低血压,控制速率至关重要,对此艾司洛尔、美托洛尔、维拉帕米及地尔硫䓬

表 59-3

治疗室上性心动过速的药物和剂量

药物	静注剂团量	静脉输注	口服量
地高辛	0.5~1.0 mg		0.125~0.5 mg/d
腺苷	6~12 mg		
β受体阻滞剂			
艾司洛尔	5 μg/(kg·min)	5 μg/(kg·min)	
普萘洛尔	1~3 mg		10~40 mg tid
美托洛尔	5 mg(可重复2次)		25~200 mg/d
钙通道阻滞剂			
维拉帕米	5~15 mg		120~480 mg/d
地尔硫䓬	15~25 mg	15 mg/hr	120~360 mg/d
ⅠA类			
普鲁卡因胺	10~15 mg/kg	5 mg/kg	750~1500 mg qid
奎尼丁			300~600 mg qid
丙吡胺			100~200 mg tid
ⅠC类			
氟卡尼			50~200 mg bid
普罗帕酮			150~300 mg bid
Ⅲ类			
伊布利特	1~2 mg		
索他洛尔			80~160 mg bid
胺碘酮	2~3 mg/kg	0.5~1 mg/min	600~1200 mg/d 7~10日,负荷量后改100~400 mg/d
多非利特			125~500 μg bid

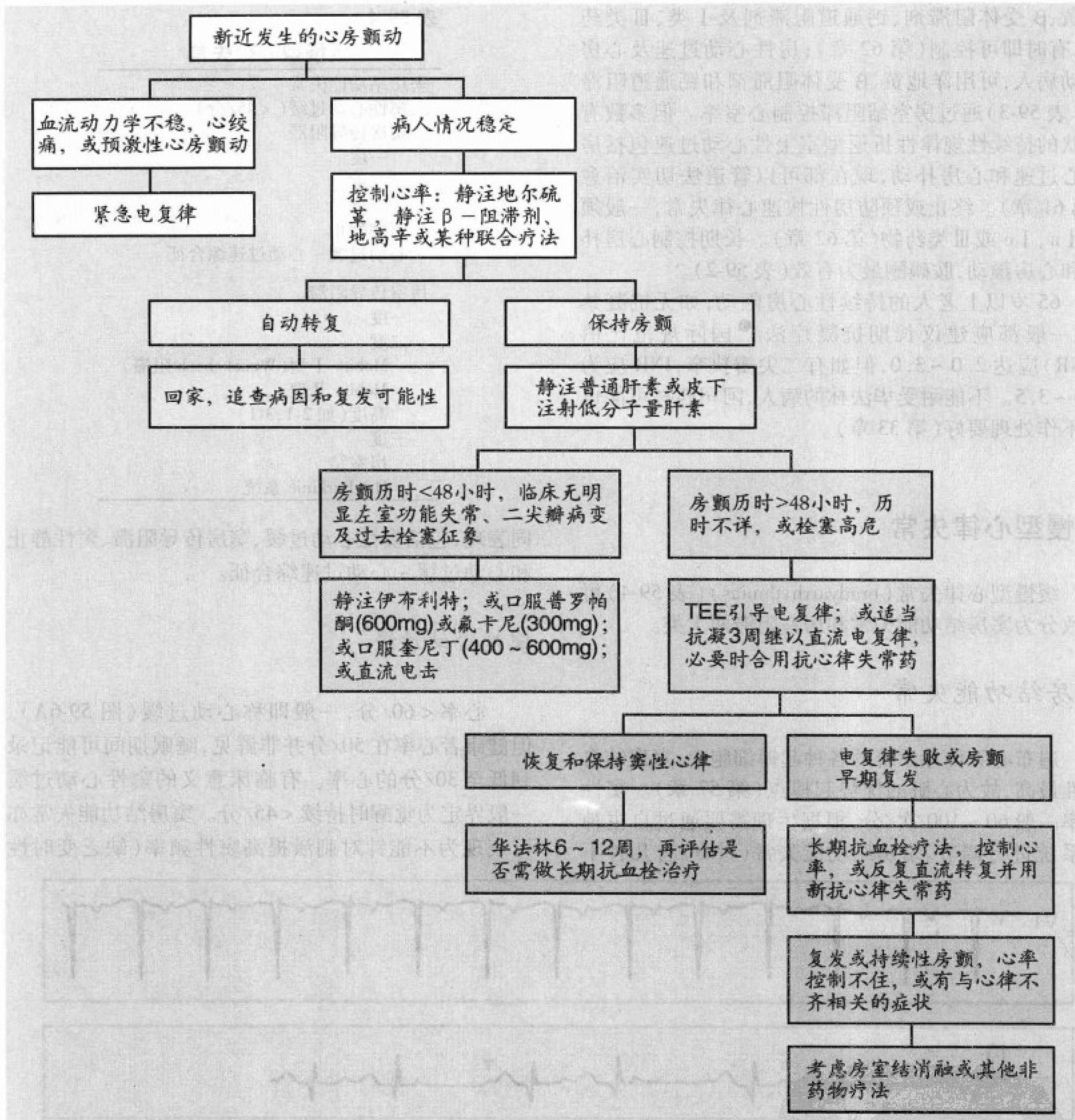


图 59-5 新发心房颤动的处理。(由 Falk RH. Atrial fibrillation. N Engl J Med,2001,344:1067－1078.)
(**译者按**:此处原书用图仍为第21版,当误,现由 N Engl J Med 译出。)

皆可收效;地高辛为三线药物。所有新发 AF 的病人,都应以肝素急性抗凝(图 59-5;第 33 章)。如病人在 AF 发生 8 小时内就诊,应作食管超声心动图(TEE)检查(第 51 章);如左房未发现血块,即可安全转复,继以华法林抗凝。如 TEE 发现有血块存在,应先接受 3 周口服抗凝,再作电复律。很多药物都能为 AF 病人保持窦性心律,胺碘酮(amiodarone)虽最有效,但须注意选用,因可能发生副作用。●随机试验资料提示:经过适当抗凝治疗的病人,控制房颤心率,与设法恢复窦性心律一样有效。●●●AF 时如心室是通过快速传导的附加径路回应的,洋地黄和钙通道阻滞剂静脉注射即属禁忌,以选用普鲁卡因胺较好。

长期处理

对有症状的持续性房室交界处折返病人,应用洋

地黄、β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂及Ⅰ类、Ⅲ类药物,有时即可控制(第 62 章);房性心动过速及心房扑动病人,可用洋地黄、β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂(表 59-3)通过房室结阻滞控制心室率。但多数有症状的持续性规律性折返型室上性心动过速包括房性心过速和心房扑动,现在都可以管道法切实治愈(第 61 章)。终止或预防房性快速心律失常,一般须用Ⅰa、Ⅰc 或Ⅲ类药物(第 62 章)。长期控制心房扑动和心房颤动,胺碘酮最为有效(表 59-2)。

65 岁以上老人的持续性心房颤动,如无抗凝禁忌,一般都应建议长期抗凝疗法。● 国际规范比值(INR)应达 2.0 ~3.0,但如有二尖瓣狭窄,INR 应为 2.5 ~3.5。不能耐受华法林的病人,阿司匹林可能也比不作处理要好(第 33 章)。

表 59-4

缓慢型心律失常
窦房结功能失常
窦性心动过缓(<45/分)
窦房传导阻滞
一度
二度
三度
窦性静止
心动过缓 - 心动过速综合征
房室传导阻滞
一度
二度
Mobitz Ⅰ型(Wenckebach 阻滞)
Mobitz Ⅱ型
高度(如 2:1,3:1)
三度
房室结
His-Purkinje 系统

缓慢型心律失常

缓慢型心律失常(bradyarrhythmias)(表 59-4)可大致分为窦房结功能失常和房室阻滞两大类。

窦房结功能失常

遍布心脏传导系统的各种起搏细胞中,窦房结自律性最高,故为心脏的优势起搏点(第 57 章)。窦性频率一般 60 ~100 次/分,根据生理需要通过自主神经系统进行调节。窦房结功能失常(SND)有几种不同表现,包括窦性心动过缓、窦房传导阻滞、窦性静止和心动过缓 - 心动过速综合征。

窦性心动过缓

心率 <60/分,一般即称心动过缓(图 59-6A)。但健康者心率在 50/分并非鲜见,睡眠期间可能记录到低至 30/分的心率。有临床意义的窦性心动过缓一般界定为觉醒时持续 <45/分。窦房结功能失常亦可表现为不能针对刺激提高窦性频率(缺乏变时性

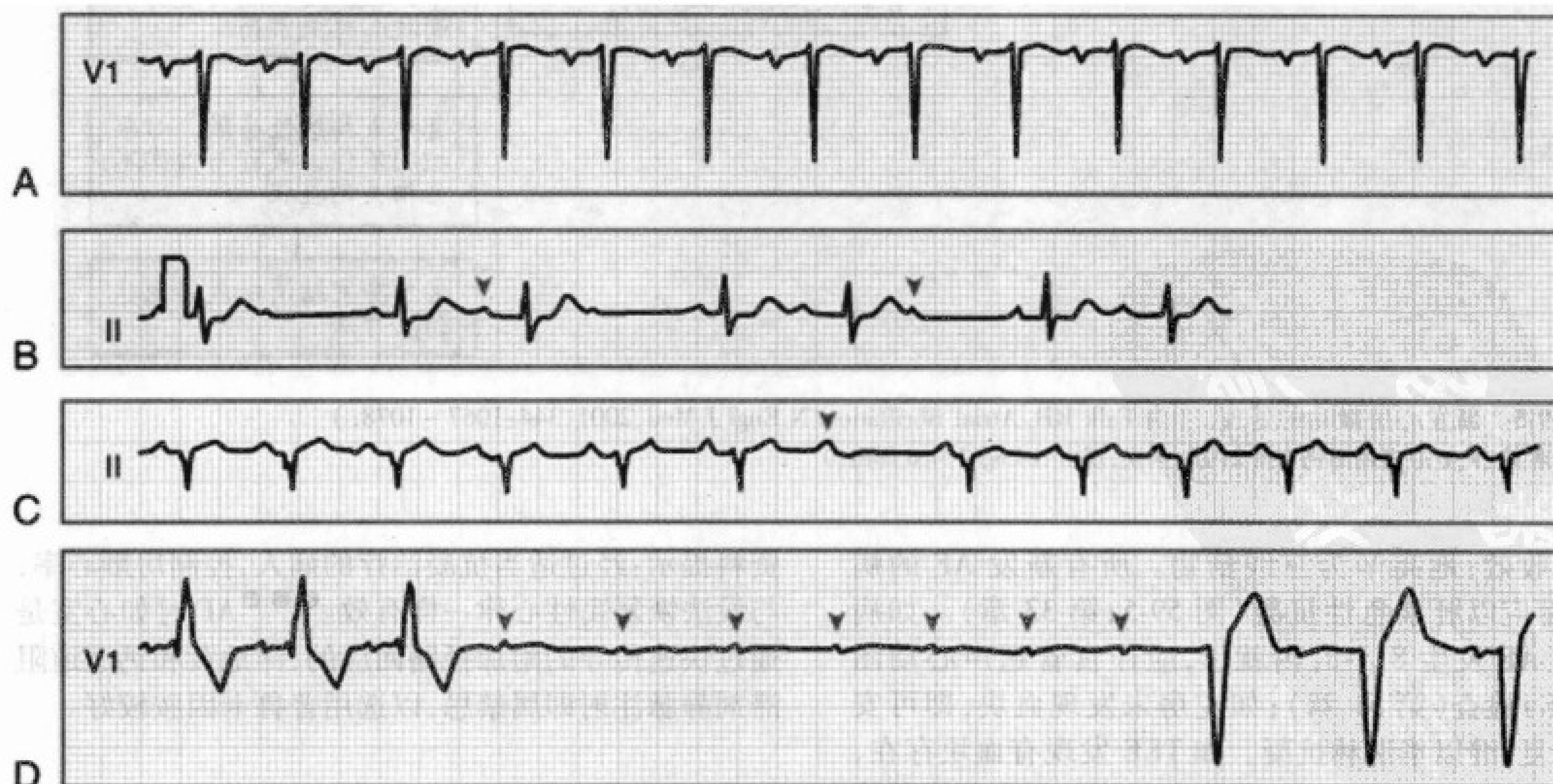


图 59-6 窦房结功能失常。A,窦性心动过缓,B 和 C 中窦性活动突然消失(无 P 波)。间歇 4.5 秒后恢复窦性节律(B),C 中则有交界处节律作为辅助机制。以上各例的确切原因(即窦房传导阻滞还是窦性静止)在体表心电图中是无法肯定的。D 中阻滞的 PAC(注意箭头处 T 波变形,与窦性周期时不同)类似窦房结功能失常。

反应〈chronotropic response〉),如对运动、心衰、发热、拟交感性药物及副交感阻滞剂等皆无反应。重要的是必须明确:某一特定病人的窦房结功能失常(包括窦性心动过缓),不是β受体阻滞剂和钙通道阻滞剂之类心脏活性药物作用所致。

窦房传导阻滞

窦房结虽能发放冲动,但在心房被延搁或定期中断而使P波消失(图59-6B),这就是**窦房传导阻滞**(SA exit block),已为胸内描记所证实。但因体表心电图上不能记录窦房结活动,因此只能通过PP间期分析,诊断窦房传导阻滞。一度窦房传导阻滞甚难由体表心电图确定。二度窦房传导阻滞(一度、二度和高度)则较易诊断。Ⅰ型窦房阻滞(窦房Wenckebach或Mobitz Ⅰ型)时,经过一次间歇(pause)(反映P波脱漏)后,PP间期进行性缩短,如此反复。Mobitz Ⅱ型或二度Ⅱ型窦房传导阻滞时,预期P波突然缺失,间歇长度为显性PP周期的倍数。高度阻滞时,可能脱漏2个以上P波。此时房室结交界处次要起搏点常会应运出现。三度窦房传导阻滞是指窦性P波完全缺失(图59-6C)。

窦性静止

P波突然消失,可能由于窦房传导阻滞或窦房结起搏点功能停止。但二者都难以鉴别,除非产生的PP间期符合预计周期或为窦性PP周期的倍数(图59-6B)。窦房传导阻滞和窦性静止必须与被阻断的房性早搏(图59-6D)和窦性心律失常鉴别。房性早搏被阻断,可使ST-T段变形,重建窦性节律,故房性早搏受阻的PP周期小于2个PP周期。窦性心律失常即PP改变的生理变异,一般是随呼吸周期出现的(时相性窦性心律失常,phasic sinus arrhythmia)。非时相类可能由于突发性窦性间歇,从而可能误作窦房结功能失常(SND)。

心动过缓-心动过速综合征

由于窦房结功能失常(SND)常为心房病变所致(如纤维化,变性,炎症等),故心房快速心律失常与心动过缓并存亦不足怪。当房性心动过速如心房颤动结束时,即可显露基础心律后窦性心动过缓。窦房传导阻滞甚至完全性心房静止(atrial standstill)的逸搏性心律(escape rhythm),起搏点在房室结、His-Purkinje系统(HPS)或心室。

房室传导阻滞

在静息状态下,正常房室结能传导200/分冲动。在肾上腺素能刺激或迷走撤出的情况下,房室结传导频率可达250/分,个别情况下甚至可达300/分。因此在快速房性心动过速、心房扑动和心房颤动时,一定程度房室传导阻滞(房室结内)是期待之中的。如

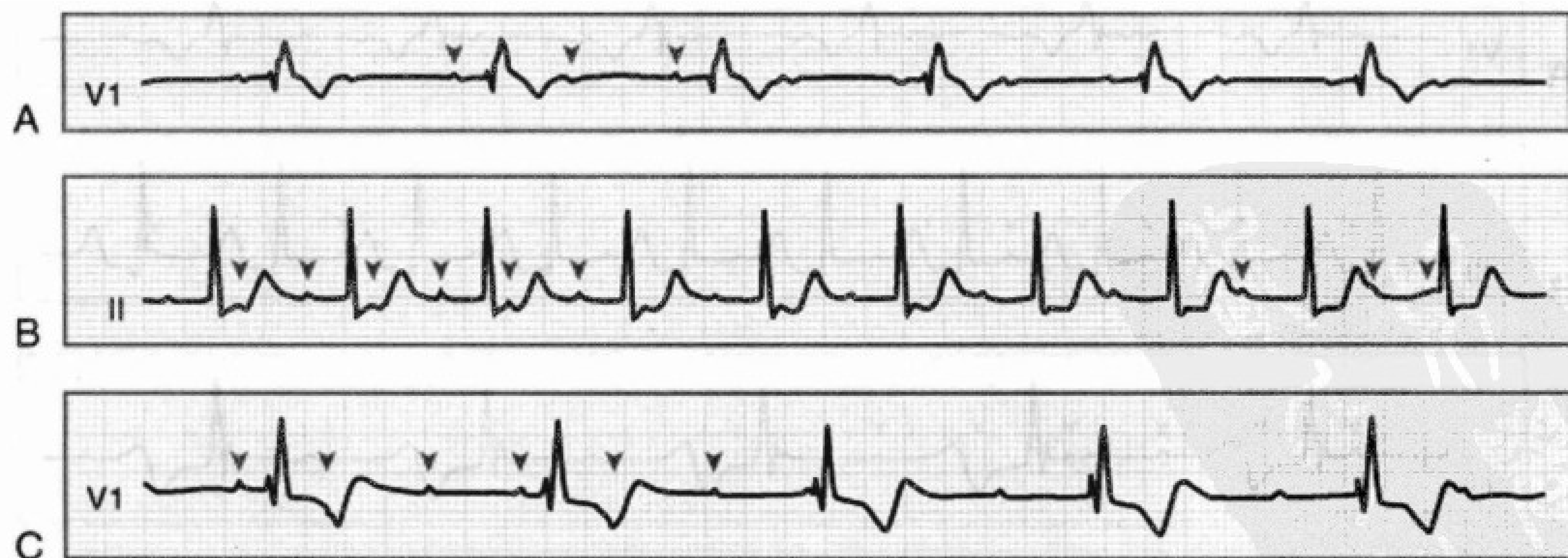


图59-7 房室传导阻滞。A,一度房室传导阻滞(PR间期延长)。B中为3:2 Wenckebach(Morbitz Ⅰ型)二度房室阻滞,C中为二度Ⅱ型房室传导阻滞。注意B中阻滞前的PR间期延长,而C中无PR间期延长。D中连续P波突遭阻滞,其前无PR间期延长,显示由PR间期正常和右束支阻滞的1:1房室传导,转变为无房室传导而PR间期正常、右束支阻滞,以至无房室传导,提示His束下阻滞。经过一长段逸搏性间歇后,末梢Purkinje网有一稳定的辅助起搏点出现(室性自主心律)。(仿Akhtar M. Examination of the heart:V. The electrogram. 美国心脏协会〈AHA〉惠允引用。)

在正常窦性心律或窦性心动过速时有些冲动未能传抵心室，即为房室传导阻滞。

电生理和心电图特征

一度房室阻滞(房室传导或 PR 间期延长 1:1 P-QRS 关系)

正常 PR 间期为 120～200 毫秒。由于 PR 间期包含房内、房室结和 HPS 传导时间，因此以上任何一处传导迟延皆可使 PR 间期延长。房内传导时间可由体表心电图上 P 波起始到 His 束电图上心房偏转的起始估计。AH 间期是通过房室结的传导时间，正常为 60～140 毫秒；由 HV 间期推导的 HPS 时间为 35～55 毫秒。PR 间期延长时，迟延一般是在房室结(图 59-7A)；房内传导迟延和 HPS 传导时间失常，很少会使 PR 间期超逾 200 毫秒，迟延至 300 毫秒以上是很不可能的。房室结或 His 束内阻滞，不会使 QRS 复波形态改变而有别于窦性心律时，发生分支或束支阻滞时，可能发生 His 束内阻滞。

二度房室阻滞(间歇性房室传导)

二度房室阻滞时，有些 P 波未能引出 QRS 复波。Ⅰ型亦称 Mobitz Ⅰ型或 Wenckebach 阻滞，即 PR 间期进行性延长。但 PP 频率固定，直至有一 P 波阻滞，又再重复周期(图 59-7B)。任何 P-QRS 比例关系都能见到(如 3:2，4:3，5:4)。典型 Wenckebach 阻滞时，阻滞后的 PR 间期最短。第 2 个下传心搏后的 PR 间期增加最大，故包括阻滞 P 波的间歇后 RR 间期进行性缩短，直至下一次间歇(图 59-7B)。所有心脏传导组织中都能见到 Wenckebach 阻滞，但是各个心搏中 PR 延长或缩短幅度，以房室结中最大，故最为显著。如 PR 间期增加而其后有任何 PP 周期超逾 100 毫秒，阻滞部位可能就在房室结，阻滞后 PR 缩短 100 毫秒以上，或任何下传搏动的 PR 间期绝对值大于或等于 300 毫秒，二度Ⅰ型房室传导阻滞大多(不是全部)位于房室结。

Ⅱ型房室(或 Mobitz Ⅱ型)阻滞是 P 波的突发性非预测性阻滞，而此前 PR 间期未见有何改变(见图 59-7C)。PR 间期明显延长(≥300 毫秒)的房室阻滞，通常是在房室结内，但Ⅱ型房室阻滞则提示 HPS 病变。下传心搏的 QRS 复波正常或不增宽，阻滞发生在 His 束；伴有束支或分支阻滞时，提示阻滞在 His 束下方。PR 间期正常或稍延长时，阻滞部位在 HPS 的可能性大。

Mobitz Ⅰ或Ⅱ型向三度房室传导阻滞发展时，可见 2:1、3:1 或更高的房室传导关系，梗阻部位更难窥悉，特别是下传搏动的 PR 正常时。明确是由 Mobitz Ⅰ或Ⅱ型发展来的，有助于阻滞部位的确定。如有束支阻滞而 PR 间期正常，应疑为 HPS 阻滞(图 59-8A)。反之，如下传心搏的 PR 时间在 300 毫秒以上，则阻滞部位更可能是在房室结，因为交界处逸搏心律是由相对正常的 HPS 发生的。如阻滞部位在 HPS，则由其辅助起搏点主导的节律常较慢，逸搏机制出现

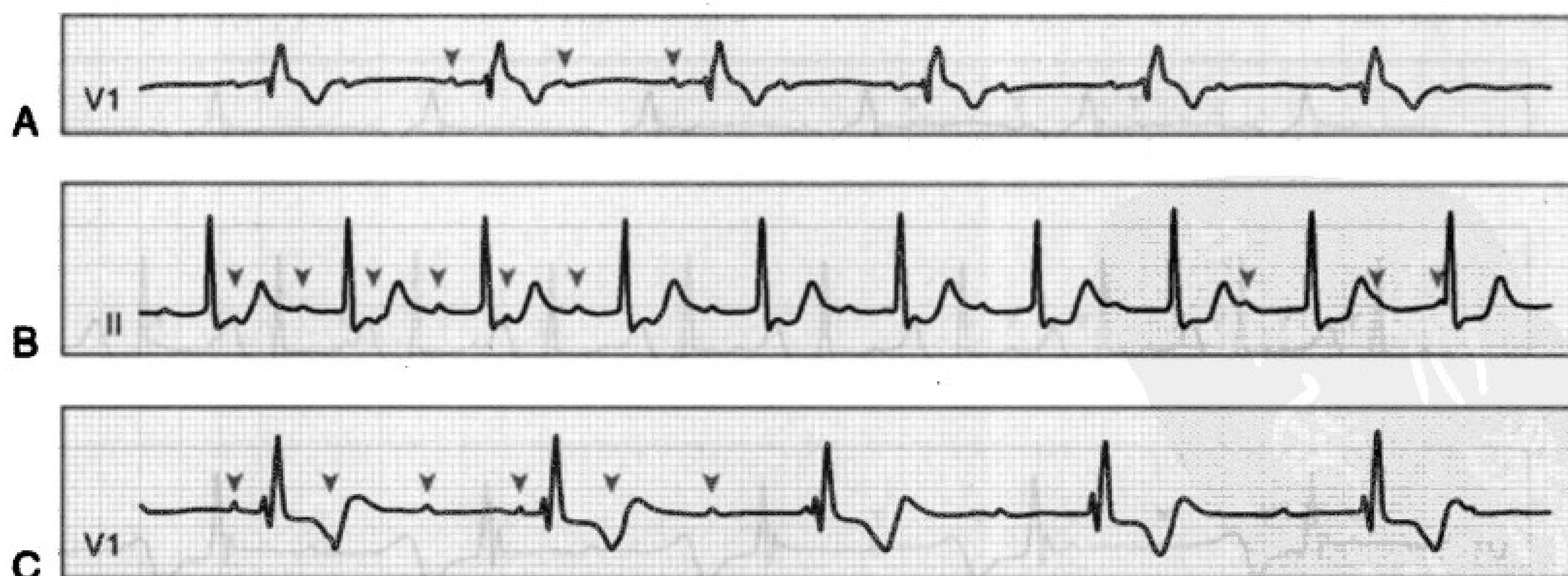


图 59-8 2:1 三度房室阻滞。A，2:1 房室比，下传心搏 PR 间期稍长，右束支阻滞。阻滞部位甚难由体表心电图确定。B 和 C，三度房室阻滞。B 中逸搏机制产生窄 QRS 复波，频率 50/分，提示结内传导阻滞，交界处辅助起搏。C 中逸搏机制由其频率慢(33/分)和 QRS 宽提示在末梢 Purkinje 网(室性自主心律)。二列的心房率都固定，而与心室率无关，心室率也是稳定的，但它是由阻滞部位远端频率更慢的辅助起搏点控制的(房室脱节)。心电图导联皆已标明。(仿 Akhtar M. Examination of the heart：V. The electrogram. 美国心脏协会(AHA)惠允引用。)

前，会有几个 P 波受到阻滞。所以在无明显迷走性影响下，在窦性心律时很少会因房室结阻滞而出现 3∶1或 4∶1 房室下传关系，因此阻滞部位在 HPS 更为可能。迷走神经介导的房室阻滞，同时伴有窦性频率的减慢。

三度(完全性)房室阻滞(无房室传导)

冲动完全不能由房室传导系统传播，阻滞部位远端必然会有辅助起搏点出现。正常休息时起搏点活性以窦房结最高(60～100/分)，以下是房室交界处(40～60/分)和 HPS(20～40/分)。预计将充辅助起搏点运作的组织如不正常，心律可能更慢。房室传导完好时，所有辅助起搏点都被抑制(超速抑制，overdrive suppression)。房室传导突然中断，首位辅助起搏点作出回应(常称逸搏〈escape beat〉)，其运作节律几皆比同一辅助灶以后的节律要慢；阻滞部位下方出现的起搏点是逐渐加速达到通常预期频率的("热身"现象，warm-up phenomenon)。

如三度房室阻滞位于房室结，则由房室交界处起搏点控制心室率(图 59-8B)。QRS 复波形态与窦性搏动时相似，通过"热身"一般可达 40～60/分。His 束下阻滞时，逸搏节律 QRS 复波宽，起于 HPS 远端(室性自主心律)，频率较慢(图 59-8C)。如阻滞位于 His 束，而且逸搏节律在 His 束阻滞远端，则 QRS 不增宽，出现频率比预期低，因为交界处起搏点亦已受累。

心房和心室由不同起搏点运作时，发生房室脱节(AV dissociation)。房室脱节本身不是一种心律失常，而是房室或室房传导阻滞所致。完全房室传导阻滞时需有辅助起搏点使心室除极，此时 P 波比 QRS 复波发生快，二者是不相关连的(图 59-8B，图 59-8C)。辅助起搏点频率比正常窦性更快时，如非阵发性交界处心动过速(图 59-2F)及室性心动过速时，亦可发生房室脱节，如有逆行(室房)阻滞，则心房由窦房结或其他心房起搏点驱动。**等律性房室脱节**(isorhythmic AV disociation)是指房室单独分别驱动但驱动速率相似的情况。

临床特征

除洋地黄、抗心律失常药和迷走性影响外，窦房结功能失常(SND)的确切原因常难以确定。SND 的最常见原因是心肌变性、高龄纤维化和心脏病变(如冠脉病变)。与右冠脉近端病变有关的下壁心肌缺血或梗死，能引起暂时性 SND。其他较少见原因如心肌炎、心包的急(慢)性炎症，以及既往心脏手术损伤窦房结等。先天性 SND 和完全性房性静止而无窦性活动可见者，亦偶有之。

房室结传导阻滞可能由于洋地黄、抗心律失常药和迷走性影响。任何炎症性或其他病变累及房室交界处，即可引起不同程度的房室结传导阻滞。HPS 中慢性房室传导阻滞的最常见原因，是进行性纤维化和老年性或任何病因性 HPS 钙化。由于主动脉瓣和二尖瓣与 His 束远端和束支近端相距甚近，故瓣环钙化及瓣膜手术能引起急(慢)性 His 束内和 His 束下阻滞。感染性病原体对心肌的浸润(如 Chagas 病)，是拉美国家慢性心脏传导阻滞的重要原因。急性下壁缺血或梗死时，由于房室结动脉供血不足，可有不同程度的房室结传导阻滞。急性前壁心肌梗死时累及 HPS，可致束支和房室传导阻滞。

睡眠时亦可有窦性心动过缓和不同程度房室结传导阻滞出现，甚至其他方面皆称健康的人，亦可有此情形。一、二度房室阻滞如无症状，特别是因运动而部分或完全消失的，当属良性情况。但觉醒时间和活动时的持续性二及三度房室阻滞则属异常，常伴有心动过缓症状如头昏、疲劳、劳力性呼吸困难、心衰加剧、接近晕厥或晕厥等。三度房室阻滞如交界处逸搏机制良好，运动时能提高频率(如先天性房室阻滞者即常如此)，则患者仍可无症状。先天性心脏传导阻滞病人由于缺乏参照点，也许尚未发现他们的活动潜能，但安装起搏器后，心率可以适当提高，感觉会好得多。

各种类型的心动过缓，亦可由于迷走性影响过深，神经介导的症候如血管迷走性发作(vasovagal episodes)、呕吐、腹部手术、上(下)消化道介入性操作等即属此类。长时间窦性静止、房室结传导阻滞、辅助起搏点明显抑制时，可致心搏停止并有相应症状发生。血管迷走性(神经心脏病因性)综合征在相对健康群体中是晕厥的较常见原因(第 58 章，第 435 章)。这些病例晕厥的主要病因绝大多数都是血管抑制(低血压)，因此只是控制心率不能解除症状。

治疗

窦房结功能失常(SND)和房室结传导阻滞如无症状，无需治疗。有症状的 SND 和二、三度房室阻滞，急性处置为静脉注射阿托品(1.0 mg)或去甲肾上腺素(一般 1～2 μg/min 输注)，以提高心率。暂时性心脏起搏可能也有必要。如 SND 和房室结传导阻滞是暂时性异常如药物影响或急性缺血综合征所致，

则暂时起搏足可奏效;但如疑系 His 束内或 His 束下阻滞(如运动诱导房室阻滞或无症状 Mobitz Ⅱ型房室阻滞),而阻滞部位未能由 His 束电位记录所明确,则须安置永久性起搏器。对所有持续有症状的 SND 和二、三度房室阻滞来说,永久性起搏都是首选疗法(第61章)。虽然如此,即使神经性心脏机制所致长时间阵发性心搏停止,也不是永久性起搏的指征;药物治疗解除低血压,同时也能控制心动过缓的症状。一般说来,55 岁以下患者的心动过缓都是迷走性的,除非另有证实,故无需永久性起搏。

今后展望

由于技术进步和病人的意愿,埋藏式器材(如起搏器)、心房组织部分切除和心房除颤等可能会更多被选用,但努力开发作用更为明确、副作用更少的药物也会继续受到关注。

A 级论证文献

❶Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med, 2000, 342:913 - 920.
胺碘酮预防心房颤动的复发。

❷Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): A randomized trial. Lancet, 2000, 356:1789 - 1794.
心房颤动时心率和心律的药物控制(专题研究组的报告)。

❸Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, 2002, 347:1825 - 1833.
心房颤动病人心律与心率控制的比较。

❹Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med, 2002, 347:1834 - 1840.
复发性持续性心房颤动病人心率和心律控制的比较。

❺Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. BMJ, 2001, 322:321 - 326.
非风湿性房颤病人长期抗凝及抗血小板治疗的系统观察。

推荐阅读

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conference (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol, 2001, 38:1231 - 1255.)
美国心脏学会、美国心脏协会和欧洲心脏协会专家组就心房颤动病人的处理发表的指导性意见。

Malouf JF, Ammash NM, Chandrasekarsn K, et al. Critical appraisal of transesophageal echocardiography in cardioversion of atrial fibrillation, Am J Med, 2002, 113:587 - 595.
经食管超声心动图对心房颤动早期转复的重要作用。

Peters NS, Schilling RJ, Kanageratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: Strategies to control, combat, and cure. Lancet, 2002, 359:593 - 603.
心房颤动的防治方法。

Vidaillet H, Granada JE, Chyou PH, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. Am J Med, 2002, 113:365 - 370.
在一般群体中,心房扑动和心房颤动都是晚期死亡率增高的独立预测因素。

Wellens HJ: Contemporary management of atrial flutter. Circulation, 2002, 106:649 - 652.
心房扑动的当前治疗,强调电复律和导管切除的处置方法。

(王贤才,郭秉甫 译;曾汉英,严丽洁,陈春英 校)

第60章
室性心律失常和猝死

Bruce B Lerman

室性期前复波

心电图特征

室性期前复波(premature ventricular complexes, PVC)是广泛存在的心律失常,体表心电图上为QRS复波增宽(一般>120毫秒)而形态异常,其发生与心房激活(P波)无关。周期很晚的PVC,后面可能有一按时发生的P波,可由其PR时间比正常短而确认。PVC的发生可能由于自律性增强、触发效能(triggered activity)或折返(re-entry)。

大多数PVC后都有一"代偿性间歇"(compensatory pause),这是因为PVC不能逆行传导到心房,因而不能影响或重建窦房结的电活动。第一个窦性搏动与PVC的间距加PVC与下一窦性搏动的间距,等于两个正常窦性时间(图60-1)。有时PVC可能间插在两次窦性搏动中(即无间歇);少数情况下,PVC可能进入窦房结而重建其电活动。

PVC可能是孤立性的,也可能集群出现。连续两个PVC称为**耦联**(couples),连续3个以上PVC、发生频率在100/分以上,即为**室性心动过速**(ventricular tachycardia, VT)。单个PVC可以是散发性的,亦可为二联(bigeminy)(隔一次搏动是PVC)、三联(trigeminy)(每联第3次搏动是PVC)或间隔更高的情况。一位病人可能出现两种以上不同形态的PVC,这种异位(ectopy)是多形性(multiforms)。单个PVC,无论是散发性还是周期性出现,有时都称为"单纯性"室性异位,而多形性PVC、耦联紧密的PVC(所谓"R on T"现象)、室性耦联(ventricular couplets)和非持续性VT,则皆列为"复杂性"室性异位。心室同时为正常下传的室上性搏动与PVC激活,即为融合搏动(fusion beat),此时QRS复波形态与室上性和室性搏动都有相似处。

流行病学

室性异位搏动(ventricular ectopy)在婴儿中极为罕见,但随着年龄的增长,发生渐多。无论有无器质性心脏病的人,都可发生PVC。Holter监护(第104章)发现40%~75%正常人至少都有一次PVC,5%~10%正常人有复杂室性异位搏动。有器质性心脏病者,PVC发生更多,也更复杂,特别是缺血性和心脏瓣膜病以及特发性心肌病患者。PVC还可见于药物中毒(如洋地黄中毒)和电解质紊乱(如低钾血症)时。

预后

对无器质性心脏病患者来说,PVC频度和复杂性皆无预后意义。而对曾有心肌梗死的病人,频发(PVC>10次/小时)和复杂室性异位搏动则与死亡



图60-1 多形性室性期前收缩(PVC)。A,代偿性间隙后的PVC。B,同一患者记录到的波形不同的间插性PVC。两条皆为标导Ⅰ。N=正常窦性搏动;V=室性期前收缩;间隔为毫秒。

风险增高有关。但这种风险高度集中在左室功能减低的病人。同样,在心脏瓣膜病者中,心室功能正常的(如无并发症的二尖瓣脱垂),很少发生猝死,但如在左室功能减低的情况下出现复杂室性异位搏动,风险就会增高。R on T PVC 可能比耦联较后的 PVC 更易引起心室颤动(VF)和多形性 VF。但这种关系是薄弱的,预后意义不大。

持续折返型室性心律失常可能是在特定基础(心肌瘢痕化引起心室电和机械功能失常)上,遭遇关键时刻的触发事项(PVC)造成的。但由于室性异位搏动在器质性心脏病人中发生甚多,因此对未来事件的预测价值不大。即使是 PVC 提示预后不良的病人,也未必能受惠于专门针对 PVC 的药物治疗。以恩卡尼(encainide)、氟卡尼(flecainide)或莫里西嗪(moricizine)抑制 PVC,实际上是会使心肌梗死后频发 PVC 的病人死亡率明显增高。

治疗

由于没有证据表明针对 PVC 的抑制治疗能使整个死亡率减低,因此治疗的主要目的是缓解症状。虽然 PVC 大多皆无症状,但也有些病人发生令人困扰的心悸。频发 PVC 还可由于房室脱节在颈部产生大炮性 a 波而给人心跳通通的感觉。PVC 可使心搏量减低,故 PVC 发生极频的病人,偶可感到疲困、劳动耐量减低、呼吸困难和头昏。

无器质性心脏病的病人,显症性 PVC 大多可以 β 受体阻滞剂治疗。Ⅰ类或Ⅲ类抗心律失常药都可考虑,但尚须结合药物本身的促心律失常性和脏器毒性细加权衡(第 62 章)。对症状甚重的病人,特别是没有器质性心脏病、PVC 起于右室流出道的患者,除抗心律失常药物治疗外,另有一项治疗可供选用,即对致心律失常灶区的插管射频消融(第 61 章)。

并行收缩

来自心室的自主灶,发放与室上性冲动无关的冲动,经房室结下传,即可出现室性并行收缩(ventricular parasystole)。典型情况是传导性能减低区周围,由于完全性传入阻滞而使灶区得到保护,使室上性搏动不能重新控制该灶区。与基础心律无关的并行收缩灶可由以下特征证明:异位搏动与其前窦性搏动耦联间期(coupling intervals)不一,PVC 间有一固定的最小间隔时间,异位间期(interectopic interval)间的任何延长,都是这个最小间期的整倍数(反映并行收缩灶的传导阻滞)(图 60-2)。

并行收缩灶周围的传入阻滞可能是部分而不是完全性的,故下传的室上性搏动可能影响并行灶的除极化,使其下次放电推迟或加速。临床上并行收缩可能表现为散发性 PVC,也可以二联或三联律形式出现。并行心律虽然一般都是良性的,但如在复极化关键时刻("R on T")产生 PVC,亦可诱发心室颤动(VF)。

加速性室性自主心律

心电图特征

加速性室性自主心律(accelerated idioventricular rhythm,AIVR)是一种异位室性心律,特征为连续 3 个以上 PVC,以高于通常室性逸搏(30~40/分)的频率出现,但慢于室性心动过速(VT)。不过在"快速"AIVR 和缓慢的 VT 之间,也没有截然界线可资区分。由于 AIVR 的预后和治疗含义与 VT 大相径庭,因此注意 AIVR 的渐起、加速("热身")、减速、终止的特点(符合自主性机制),与折返型 VT 时的阵发性起始和突然终止的特征不同。AIVR 一般持续不到 1 分钟,当窦性频率超逾其频率时即被抑制。

临床表现

AIVR 最常见于急性心肌梗死时,特别是在再灌注后,常能自行消失。另亦见于风湿性心脏病、洋地黄中毒、可卡因中毒以及并无器质性心脏病的人。一般皆属良性,由于 AIVR 联律大多甚短,又无症状,故亦无需特异治疗。如左室功能失常病人因失去房室同步性而不能耐受 AIVR,可以阿托品或起搏方法提

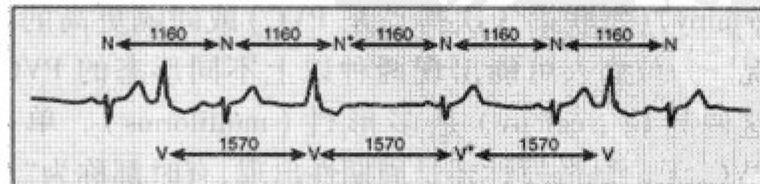


图 60-2 并行收缩。有竞争性室性并行收缩灶的窦性心律。N = 正常窦性搏动;V = 室性并行收缩;N* = 正常窦性发放时间(发生在心室不应期间);V* = 室性并行发放时间(发生在心室不应期间);间期单位为毫秒。

高心房率以抑制 AIVR。

室性心动过速

定义

起源于 His 束以下、频率 >100/分的室性心动过速(VT),是一种宽复波心律,复波形态可能是单一的,也可能是多形的,每次搏动的形态都不尽同(图 60-3)。持续 30 秒钟以上的 VT,须予终止,以防血流动力学情况失去稳定性。因为持续性 VT 常不稳定,易变质为心室颤动(VF)。持续性单一形态 VT 可能在很长时期内保持稳定,但在频率较快或心肌缺血情况下,亦可退变为多形性 VT 或 VF。扭转型室性心动过速(torsades de pointes, TdP)是一种特殊形式的多形性 VT,体表心电图上可见典型的形态学特征(围绕一点扭转),QT 间期延长。

心电图特征

必须注意区分单一形态 VT 与有差异传导的室上性心动过速,因为二者都是宽复波心动过速(表 60-1)。体表心电图上 VT 与室上性心动过速鉴别的总准确率约为 90%。25% VT 能在体表心电图上发现房室脱节,并高度提示起源于心室。但 1 对 1 的房室关系,也未必注定为室上性,因为确有少数 VT 病人,心动过速期从心室到心房是 1 对 1 逆行传导关系。

表 60-1

室性心动过速的心电图特征

房室关系
房室脱节
窦性夺获搏动
融合波
QRS 复波宽度
左束支阻滞 >160 毫秒
右束支阻滞 >140 毫秒
QRS 电轴
极度左偏(-90° ~ -180°)
左束支阻滞时的电轴右偏(+90° ~ +180°)
QRS 复波形态
右束支阻滞型
V1 中形态:
单向 R 波
双向(qR 或 RS)
三向而 R > R′
V6 中形态:
R/S 比值 <1
左束支阻滞型
V1 中形态:
R 波增宽(>30 毫秒)
R 波起始至 S 波最低点 >60 毫秒
V6 中形态:
QR 或 QS 复波
任何胸导上 R 波起始至 S 波最低点 >100 毫秒
任何胸导上无 RS 波
胸导正/负一致性

夺获(capture)和融合搏动(fusion beats)也提示 VT,但通常只有在 VT 心率较慢时才能见到。夺获搏动是心室被一次经 His-Purkinje 系统下传的室上性冲动所激活。这次搏动提前夺获左右心室,故为间插在快速宽 QRS 复波中的一个窄复波。体表心电图上可对

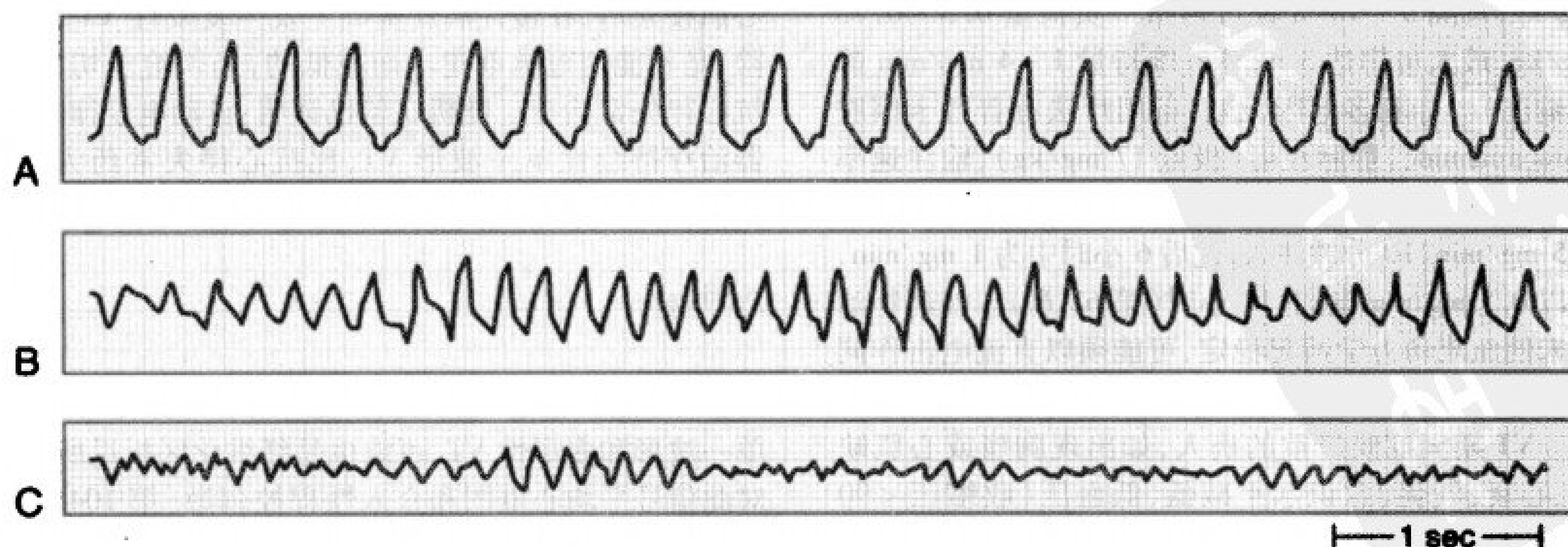


图 60-3 室性快速心律失常。A,单一形态的室性心动过速长条。B,多形性室性心动过速一例。C,心室颤动一例。各条皆为 V1 导联的记录。(由 Theroux P, Fauster V. Acute coronary syndromes: Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation, 1998, 97: 1195 - 1206.)

VT与室上性心动过速鉴别的其他特征如QRS宽度、电轴和形态。这些形态学特征在多数情况下都很有帮助,但特异性也不是100%。如QRS复波增宽而不规律,但几皆为同一波形,则有可能是心房颤动和心室预激(第59章),特别是对无器质性心脏病者而言。

其他诊断措施如对迷走性操作和腺苷的反应。VT对颈动脉窦按摩和Valsalva手法之类迷走性操作和对腺苷一样,大多皆不敏感,而大多数类型的室上性心动过速则会中止发作,或以暂时性高度房室阻滞形式持续存在。但心脏正常者源出特发性右室流出道的VT,亦可在迷走性操作和腺苷作用下终止发作。

临床表现和急性期治疗

单一波形VT病人可能以心源性猝死或意识障碍症状如晕厥、濒临晕厥等出现。相关症状如胸痛、呼吸困难和心悸等。个别心率慢的VT病人可无症状,因此以血流动力学稳定性鉴别VT与室上性心动过速亦不可靠。

VT期间查体可能发现心源性休克症候,如脉搏消失、呼吸暂停、四肢发凉、发绀等。还可发现低血压及心衰症候,如肺啰音、颈静脉充盈等。VT时的典型特征有大炮性a波和第一心音强度变异,皆为房室脱节所致。

VT急性期治疗决定于心律失常时血流动力学稳定性的破坏程度。症状轻微亦无低血压(收缩压>90 mmHg)的病人,应开始药物治疗。通常选择一线治疗的药物是利多卡因(lidocaine)静脉注射,因本品可以迅速给予,并以输注方式维持(负荷量1~1.5 mg/kg,每隔5~10分钟可再给一负荷量0.5~0.75 mg/kg,最大可用达3 mg/kg;维持量1~4 mg/min静脉输注)。如利多卡因无效,备用疗法有普鲁卡因胺(procainamide)静脉注射(极量17 mg/kg),输注速率20~30 mg/min为度;或胺碘酮(amiodarone)静脉注射(15 mg/min)10分钟注入,此后6小时中为1 mg/min,再以0.5 mg/min输注18小时(第62章)。如药物治疗未使血流动力学情况稳定,可能须以直流电击作同步电复律,开始可用50~100 J,必要时可增至360 J。

VT期间症候严重的病人,如出现胸痛或心肌缺血、心衰、气促、意识水平减低、低血压(收缩压<90 mmHg)等,应立即进行同步电复律,再以抗心律失常药静脉注射,以维持窦性心律。待病人从VT复苏后,应追查可能的原发病因,如电解质紊乱、酸碱失衡、低氧血症、药物毒性、心肌缺血等。

诊断和治疗

持续单一波形VT和曾有心肌梗死的病人,介入性电生理测试(第58章)可以引导药物治疗(第62章)和以器材装置为基础的治疗(第61章)。这些病人约90%可在程控刺激(programmed stimulation)下诱发持续性室性快速心律失常。

缺血性心脏病

急性心肌梗死期间的VT,QRS波形单一或多形性不一。急性心肌梗死最初48小时内的持续性室性心律失常,并不使今后自发性心律失常的发生风险增加。冠脉重建术(coronary revascularization)及抗心绞痛药物治疗,可能即足以控制急性缺血所致心律失常。抗心律失常药物如利多卡因,亦能控制这种情况下的心律失常复发。多形性VT和VF亦可由于冠脉痉挛,正常及病态冠脉皆可有此情形。

持续性单一波形VT,最常见于曾患心肌梗死和左室功能减低的病人。VT起源于心肌梗死的边缘区带,此处杂陈于纤维化中的活心肌细胞即可成为折返的基础。心肌梗死数日至数十日后皆可发生VT,但随着时间的推移,发生概率也在减低。心肌梗死后晚期发生持续性室性心律失常的最大危险因素是:左室功能减低和室性异位搏动频次及复杂性的增加。心肌梗死后左室射血功能<30%的病人,死亡率及心律失常风险几增3倍。

心肌梗死48小时后发生VT的病人,复发率甚高,如不治疗,年度风险几达30%。一般说来,远期心肌梗死后,在慢性病灶基础上发生复发性VT的风险,是不能因冠脉重建术而减低的,仍须给予切实的抗心律失常治疗。随机试验已证明:自动电复律除颤器治疗持续性单一波形VT,比抗心律失常药为佳。插管消融对控制频发室性心律失常亦有辅助作用。

心肌病

非缺血性扩张型心肌病(第73章)时,亦可发生单一波形和多形性VT,可能也是纤维化区折返所致。对此信号平均心电图和介入性程控刺激(第104章)在预测今后风险上,敏感性和特异性都不高。由于肌细胞排列紊乱、纤维化和缺血所致肥厚型心肌病,可以成为折返基地,引起多形性VT;单一波形VT亦可发生,但较少见。

致心律失常性右室发育不良

致心律失常性右室发育不良(arrhythmogenic right ventricular dysplasia,ARVD)为一以肌细胞丧失和右室纤维脂肪取代为特征的心肌病。此病常为散发性,但家族型亦已确认。并与至少7个染色体位点和2个基因突变连锁,即心脏肉毒碱受体基因(见后文:儿茶酚胺能性VT)和桥粒组分盘状球蛋白(plakoglobin)的基因(Naxos病:ARVD,掌跖角皮病,羊毛状发)。ARVD可使青少年发生心源性猝死。患者可由右室病变区发生折返。

窦性心律时,体表心电图的典型表现是 V_1 导联上出现R'波(ε波),前位胸导上T波倒置。超声心动图(第51章)和右室造影可见右室异常,包括室壁运动异常和主动脉瘤样扩张。磁共振成像(MRI)和电子束计算机断层摄影(第52章,第53章)可见右室的脂肪取代、右室壁变薄和室壁运动异常。心内膜心肌活检可能发现典型的脂肪取代和纤维化,但由于心肌病为斑片性,故敏感性有限。介入性电生理测试时,可以诱导单一波形VT的多种形态,常为左束支阻滞图形。

致心律失常性右室发育不良的治疗方式,包括抗心律失常药物和安置电复律除颤器。插管消融虽罕能根治,但可解决频发室性心律失常。

特发性室性心动过速

单一形态的特发性VT,常发出于右室流出道,呈左束支阻滞图形,电轴向下。可以持续性心律失常出现(运动能促其发生),或为休息时发生的反复非持续性VT,约10%病人的心动过速可能源出左室流出道,此型VT的特征是腺苷(adenosine)治疗有效,对迷走性操作、维拉帕米和β受体阻滞剂等敏感。与较常见类型的VT相似,I类抗心律失常药治疗亦可收效(第62章)。右室流出道心动过速是细胞内钙负荷过重,而由环磷酸腺苷(cAMP)触发的,导管射频消融可以治愈(第61章)。还已发现抑制性G蛋白($G_\alpha12$)的体细胞突变,有些病人的右室流出道心动过速是由此引起的。还有一种较少见的单一波形的VT,亦可见于非器质性心脏病者,即**分支折返性心动过速**(fascicular re-entrant tachycardia)。一般是由左后分支的左心室区发生的,有右束支阻滞,电轴偏向左上。维拉帕米能使此型心动过速终止(但腺苷、迷走性操作及β受体阻滞剂对此无效),插管射频消融可立即治愈。

长QT间期综合征

先天性长QT间期综合征(LQTS)与影响心脏复极化的离子通道有关,由此引起QT间期延长和TdP。美国LQTS估计每7000人中约有1例。先天性LQTS传统分为两型:Romano-Ward综合征和Jervell及Lange-Nielsen综合征,前者较常见,常染色体显性,听力正常;后者为常染色体隐性遗传病,伴有先天性感觉神经性耳聋。

分子遗传学研究至少已鉴定到5种基因型改变的5个基因(约占LQTS病例的50%),最常见的是LQT1,约占已作基因型病例的45%,引起此症的基因*KvLQT1*(亦称*KCNQ1*)在11号染色体,为钾通道成孔α亚单位(potassium channel pore-forming α subunit)编码。*KvLQT1*与为非成孔minK β亚单位编码的*KCNE1*共表达(coexpression),形成的 I_{Ks},是迟延整流钾电流的缓慢激活成分。次常见的是*LQT2*(40%),它与7号染色体上的*HERG*(即*KCNH2*基因有关。*HERG*为钾通道α亚单位编码,4个*HERG*亚单位与*KCNE2*编码的*MiRP1*(*MinK*相关蛋白;β亚单位)组装 I_{Kr},为迟延整流钾电流的快速激活成分。这些钾通道如不能正常激活(功能丧失),将使动作电位时间延长,引起早期后去极化(early afterdepolarization)。*MinK*和*MiRP1*也与钾通量受累及遗传性LQT5、LQT6相关。LQT3(10%)是3号染色体上为心脏钠通道编码的基因*SCN5A*突变引起的,该通道未能灭活,可使动作电位时间延长。5个已知基因中任何一个的等位突变(杂合子状态),都可引起LQTS,而以Romano-Ward综合征出现;而*KvLQT1*或*MinK*纯合子突变即复合性杂合状态(compound heterozygous condition)(两个基因中同时发生杂合性突变)则是引起Jervell和Lange-Nielsen综合征,提示一个等位基因突变即可使QT时间延长,先天性耳聋则须两个等位基因都发生突变。与LQT4(4号染色体)有关的基因即离子通道尚待澄清。

LQT1病人发生心脏事件的最常见触发因素是运动(特别是游泳),其次是情绪激动(恐惧,愤怒,惊恐反应等)。80%以上病例的第一次心脏事件是在20岁前发生的,LQT2和LQT3的平均发病年龄较大。

LQT2 病人的最常见诱发因素是情绪应激(听觉刺激),其次是睡眠或休息(未唤醒)。LQT3 病人的发作大多是在睡眠或休息时发生的,提示心率慢时发病风险较大。

LQTS 时的校正 QT 时间(QTc)男子一般 >0.46,女子 >0.47(特异性均达 100%),但也有约 1/3 患者的 QTc 仍在正常范围或无诊断意义。男子 QT≤0.40、女子≤0.42,几可排除 LQTS。LQT1 病人运动时 QT 时间不能正常缩短或更延长,LQT2 病人亦如此,但程度较低。体表心电图上其他诊断特征如 ST-T 波形改变等。LQT1 时 T 波基底宽,或形态正常但出现迟后。极幼病人可能出现幼年型 ST-T 波。LQT2 病人 T 波可见双峰(bifid)或有切迹。LQT3 病人 T 波迟现、高尖或双相,或为非对称性高尖 T 波。LQTS 病人还可能出现 T 波交替(T-wave alternans)。

按基因型治疗,有可能改善先天性 LQTS 病人的长期转归。LQT1 病人以 β 受体阻滞剂治疗收效良好,患者应注意避免激烈体力活动。LQT2 病人由于听觉刺激风险,也应推荐 β 受体阻滞剂治疗。LQT1 和 LQT2 病人晕厥发生率较高,但死亡率则以 LQT3 病人最高,这些病人应高度考虑 ICD,辅助疗法如左交感神经切除术和心脏起搏等,亦不可少。β 受体阻滞剂对这类病人可能有害。

获得性 LQTS 能诱发 TdP,妇女发生较多,一般与阻断钾通道 I_{Kr} 的药物有关,如有亚临床性 LQTS、血钾减低及心动过缓,病情更为加重。有证据提示这些类型的心律失常可能有遗传素因,因为已从一些病人中,鉴定到散发性突变和 *MiRP1* 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms)。致病药物有三环抗抑郁剂、吩噻嗪类、非镇静性抗组胺药如特非那定(terfenadine)、阿司咪唑(astemizole)(抑制细胞色素 P450 3A4 酶而使其在肝内代谢减低的药物如酮康唑〈ketoconazole〉,可使其水平增高),抗生素类(包括大环内酯类抗生素、喹诺酮类抗生素,磺胺甲基异噁唑、喷他脒),降脂药普罗布考(probucol),以及 Ⅰ A 类和 Ⅲ类抗心律失常药。液体蛋白膳食、饥饿、中枢神经系统病、电解质异常如血钾减低、血镁减低等,也能诱发 TdP。获得性 LQTS 的治疗,应对代谢异常进行矫治,停用肇因药物。输注钾剂和暂时起搏,可使 QT 间期缩短,防止间歇依赖性心律失常(pause-dependent arrhythmias)的发生,而异丙肾上腺素(isoproterenol)则可用作提高窦性节律的暂时措施。Ⅲ类抗心律失常药物(第 62 章)能使动作电位和 QT 时间缩短,亦可选用。

BRUGADA 综合征

Brugada 综合征见于未发现有器质性心脏病的青年人(平均年龄 30 ~40 岁),据认为是东南亚男子发生猝死和非预见性夜间死亡的原因。此症与恶性室性心律失常包括 VF 有关,属常染色体显性遗传,表现度不一。心电图上的典型改变是右心前导联上 ST 段抬高,还可能伴有右室传导延迟。心电图改变可能是暂时的,钠通道阻滞剂如普鲁卡因胺、氟卡尼(阳性预报值约 35%)能促其出现。QT 间期正常。有些病人 *SCN5A* 基因突变,致使内向钠电流减低,据信会使右室心外膜动作电位圆顶的异源性丧失,导致 ST 段抬高,电生理情况可能诱发 VF。但正常人和有其他临床情况的病人,右心前导联 ST 段亦可抬高。顿挫型 SCD 的幸存者信号平均心电图(signal-average ECG)常阳性,但电生理检查时诱导多形性 VT 或 VF 的情况不一(阳性和阴性预报值约 50%)。磁共振成像(MRI)、心导管和心肌活检皆正常。无症状 Brugada 综合征病人的预后虽比有症状病人好,但与一般群体比较,猝死风险还是增加的。

儿茶酚胺能性多形性室性心动过速

儿茶酚胺能性多形性室性心动过速(catecholaminergic polymorphic VT)已从心脏正常的儿童和青年人中发现,散发性和家族性皆有报道。患者可以双向性 VT、多形性 VT 或特发性 VT 出现。诱导因素如运动、儿茶酚胺、情绪应激等,并常伴有晕厥及 SCD。患儿可能误诊为癫痫类病变。还从有此心律失常的病人中,发现心肌肉毒碱受体(ryanodine receptor)基因的错义突变(missense mutation),该受体是在兴奋 - 收缩耦联中控制肌质网的钙释出。

有一种目前还了解不很多的特发性 VF,即**短配对 TdP**(short-coupled TdP),患者平均年龄 35 岁,无器质性心脏病。QT 间期正常,但引发室性早搏配对时间短。肾上腺素能应激引发心律失常只属偶见,不是一般现象。治疗资料还很稀缺。个别病例维拉帕米稍有功效,但须高度考虑 ICD。

FALLOT 四联症手术后

经右室切开进行修复的 Fallot 四联症患者,发生猝死和 VT 的风险增加。心动过速是由于漏斗部右

室切开瘢痕周围发生的折返。插管消融或手术切除能防止VT复发。

束支折返

扩张型心肌病和His-Purkinje系统(HPS)病患者,有一种现知为束支折返的特殊型VT,左右束支皆参与一种巨型折返径路。心动过速的特点是显示为左束支阻滞图形,并常伴有晕厥前期或晕厥。诊断须由介入性电生理测试,心动过速可由一侧束支的插管消融而治愈。

洋地黄中毒

洋地黄中毒时的室性心律失常,包括单个PVC,非持续性VT,持续性单一形态和多形性VT等①。有些洋地黄中毒心律是由于Na^+-K^+ ATP酶抑制、细胞内钙负荷过重而触发的。还有一种典型洋地黄中毒心律,即双向性心动过速(bidirectional tachycardia),表现为右束支阻滞波形和交替性电轴左偏与右偏。严重洋地黄中毒性心律失常的治疗为输注地高辛免疫Fab片断,可收起死回生之效。亦可以IB类抗心律失常药物治疗,如利多卡因和苯妥英(第62章)等。

心室扑动和颤动

定义

心室颤动(ventricular fibrillation,VF)是一种以电活动紊乱为特征的恶性心律失常,心脏失去有序收缩,不能保持心排出量(图60-3)。如不立即制止,将引起低氧血症以致心源性猝死。心室扑动(ventricular flutter)是血流动力学丧失稳定性的极度快速的室性心动过速,特点是可以发展为心室颤动。故心室扑动的检查与处理应与VF相当。

病因

除极少例外,VF都是在器质性心脏病特别是心室收缩功能失常的缺血性心脏病基础上发生的。因此从VF发作抢救复苏的病人,必须注意鉴定VF病因(见"心源性猝死"节),追查急性缺血性发作的证据。急性心肌梗死后48小时内发生VF的病人,如能幸免于难,则预后一般甚佳,1年复发率为2%。

再次发生VF,可能由于心肌缺血,因其可使心室电生理特性发生复杂改变,包括传导迟缓和不应性(反拗性)的改变,而使VF的典型多发性折返波峰(wave fronts)得以强化。此外,心室复极化易损期的室性早搏(R on T现象),亦可引发VT。长时间VT可致低血压和心肌缺血,而使VT变性为VF。

心电图特征

心室扑动时的心电图特征为出现正弦样QRS复波(sinusoidal QRS complex),ST段和T波皆不明显,频率240~280/分。与此相反,心室颤动(VF)则是基线电压起伏甚小、无QRS复波及T波结构可见的无序心律。

心源性猝死

定义、发病率和流行态势

所有心源性死亡中,猝死约居其半;美国每年以此猝死者约为300 000。心源性猝死(sudden cardiac death,SCD)是在症状出现1小时内迅即发生的非预期性循环虚脱,通常(不是一概)皆为心律失常所致。所有自然猝死者中,70%以上都是心源性的,约80%皆为冠状动脉病变所致(表60-2)。约70%SCD见于男子。激烈运动立即诱发SCD的风险比常规活动高出17倍。近年来随着冠状动脉病变的减少,SCD发生率亦相应减低,可能是受惠于心脏危险因素的减少,二级预防措施的成效,复苏措施的改进,以及急诊医疗服务的扩大等原因。与心肌梗死相似,SCD也有时间规律,主要高峰在早晨睡醒后,约从6点到中午12点。出现这种高峰,可能部分由于交感神经活动高潮及其相应的致心律失常作用和对血小板凝聚性的影响,以及血栓形成因素的时差波动。β受体阻滞剂能削减清晨高峰。SCD还有季节性,在北半球,十

①洋地黄中毒还可引起心房颤动,这是我国学者董承琅首先报道的。在以洋地黄为心衰治疗主药的很长时期内,洋地黄中毒所致心房颤动是很常见的。实际上洋地黄中毒几乎可以引起任何类型的心律失常。

——译者

二月和一月比夏季发生多，据信与气温较低、假日应激、白天时间较短等有关。此前2周内的前驱症状可有疲困、呼吸困难和胸痛。SCD的危险因素与冠脉病变相同，如年龄、男性、高血压、抽烟、高胆固醇血症、左室肥大等。

Holter监护资料证明：导致SCD的心律约85%为室性快速型心律失常，其余15%为缓慢型心律失常。快速型心律失常中，75%为VT（其中2/3是单一波形VT，1/3为多形性VT），25%为TdP和原发性VF。出现VF前的VT，一般持续30秒至3分钟，即变性为VF。因此约90% VF是在虚脱后4分钟内鉴定的，10%确定为心脏停搏。随着时间的推移，40%以上患者出现心搏停止和无脉性电活动，提示这些心律失常是长期低氧血症的反映。以这类心律失常就医的SCD病人，长期存活率（1%～4%）比发现心搏停止后陷于VF的病人活到出院（34%）的要少，可能就是长期低氧血症的影响。

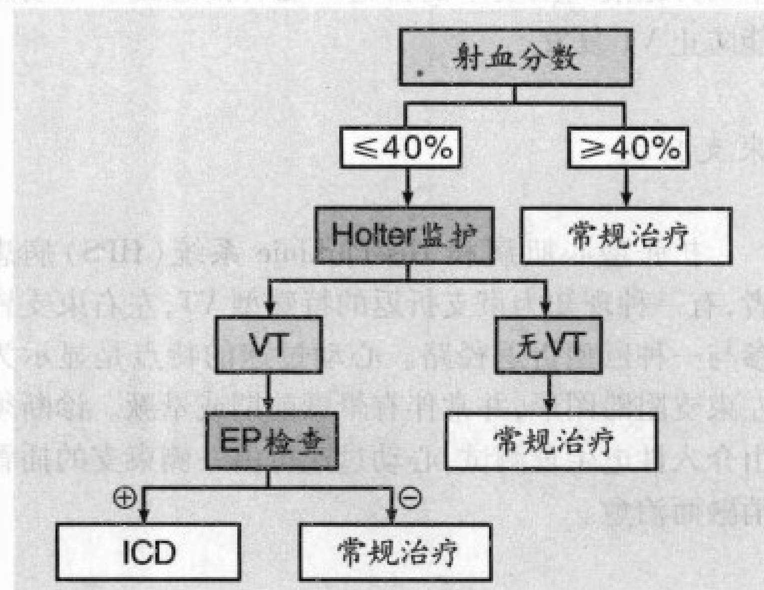


图60-4 心肌梗死后病人风险分类和是否需作抗心律失常治疗。常规疗法可包括阿司匹林、抗缺血疗法、降脂疗法、β受体阻滞剂或血管紧张素转化酶抑制剂等项（第60章）。VT＝室性心动过速；EP＝电生理；ICD＝埋藏式电复律除颤器。

病因

心搏停止的幸存者，大多皆有器质性心脏病，近75%是冠状动脉病变。多达25%的缺血性心脏病患者，是以VF为其冠状动脉病的首发症候。只有20%病人心脏停搏时有新Q波心肌梗死证据，而40%～80%患者皆为远期心肌梗死。院外心搏停止的幸存者中，50%为急性冠状动脉闭塞。

表60-2

心源性猝死的病因

器质性心脏病
冠心病
心肌炎
心肌病
肥厚型
浸润性（如淀粉样变性，血色病，结节病）
心脏肿瘤
心脏瓣膜病
先天性心脏病
冠状动脉起源反常
致心律失常性右室发育不良
非器质性心脏病
长QT间期综合征
先天性
获得性（如药物，电解质改变）
Brugada综合征
儿茶酚胺能多形性室性心动过速
短配对扭转型（室性）心动过速
胸壁外伤（心震荡）
Wolff-Parkinson-White综合征
特发性心室颤动

SCD幸存者中，10%～15%为扩张型心肌病，后者可为特发性，亦可为病毒性心肌炎、结节病、血色病或淀粉样变性所致（第73章）。扩张型心肌病者的SCD风险，与临床症状有关。如纽约心脏学会（NYHA）心功能Ⅱ级病人，年死亡率5%～15%，其中50%～80%皆为SCD。心功能Ⅳ级病人，年死亡率30%～70%，其中5%～30%死于心律失常。SCD的另一原因是心脏瓣膜病，常伴有心室肥大及心房扩张。年龄较轻的病人，特别是在体力活动期间心搏停止的，应考虑病因如肥厚型心肌病（可能伴有流出道梗阻）、致心律失常性右室发育不良（arrhythmogenic right ventricular dysplasia）、长QT间期综合征、冠状动脉起始端异常、Wolf-Parkinson-White综合征（心房颤动时能由附加径路迅速传导的病人）等。其他病因包括先天性心脏异常如Fallot四联症的修复（第65章）。还有少量病人未发现器质性心脏病。这些病人包括Brugada综合征，运动有关的多形性VT，LQTS（先天性和获得性），短配对TdP，药物中毒（包括吸食可卡因），电解质紊乱等。近来发现胸部非贯通性袭击如身体撞击或棒球、曲棍球时的投掷（心震荡，commotio cordis），也能引起VT，可能是在T波易损期发生的。

发生机制

SCD虽不常与有急性Q波的心肌梗死相关,但在SCD发生前,常先有短暂缺血发生。稳定型高度动脉梗死斑(管腔封闭>75%)病人如未有过心肌梗死及不稳定型缺血,则其VF可能是冠状动脉痉挛所致。缺血引发VF的确切发病情况和意义,现仍未详,主要是因为SCD时很少有缺血性ST段改变存在。最终导致VF的急性缺血性电生理结果,是由酸中毒、膜除极化时钾由细胞逸出、细胞内钙增多和肾上腺素能张力增加等介导的。

风险分类

由于在一般群体中,SCD的发病率只有0.1%~0.2%,因此只有对已确定为高风险者采取预防措施,才是合算和有意义的。但由于危险因素的敏感度、特异性和预测价值都较差,因此据此提出的建议,实用性也相对为小。有关风险分类资料,大多来自心肌梗死后病人,他们中间,左室功能失常特别是射血分数<30%的,是提示SCD的最有力预测指标。频发或复杂室性异位活动(即每小时室性早搏10个以上),是心肌功能失常的常见并发症,也是SCD的独立预测因素。左室功能失常与室性异位活动的风险是累加关系。如射血分数<30%并有室性异搏10/小时以上,发生SCD的风险比只有其中一项高出很多。但是正像"心律失常抑制试验"(CAST)课题组所指出的,抑制室性异位活动,未必能使预后改善(表60-3)。虽然如此,但由多中心埋藏式自动除颤试验(MADIT)和多中心非持续性心动过速试验(MUSTT)的资料表明:缺血性心脏病和射血分数≤40%的病人,应作Holter监护。每分钟3次以上的非持续性VT病人,应作电生理检查进行风险分类(图60-4),信号平均心电图(SAECG,第58章)迟发电位的阳性预报值虽低(<25%),也能为心肌梗死后病人鉴定VT/VF风险,特别是对射血分数<40%的病人而言。此组病人试验的阴性预报值接近95%。

一般说来,压力感受器敏感性减低和心率变异性减低,都反映副交感张力的下降,提示心肌梗死后发生心律失常的风险增加。心肌梗死后如无持续性室性心律失常,电生理预测作用如何,仍未明了。有些资料证明无预后意义,有些则证明诱导持续性VT与今后心律失常事件之间有相关性(表60-3)。

诊断

为评估预后和考虑治疗方针,把SCD分为原发性(无明显触发因素)和继发性是很有用的。原发者1年再复率为10~30%,而继发性者再发率大多皆在2%以下。继发性VF的可逆性引发因素包括暂时性缺血(可能与血管痉挛有关);利尿剂所致血钾减低;肾衰竭、血管紧张素转化酶抑制剂、前列腺素抑制剂、保钾利尿剂所致血钾增高;抗心律失常药、三环抗抑郁药和抗组胺药所致心律失常;以及可卡因、苯丙胺等药的滥用等。治疗即为清除或矫治急性引发因素。与急性缺血有关的SCD,如以前未有过心肌梗死,常伴有近端管腔高度封闭,左室功能及信号平均心电图皆正常,电生理测试无可诱导性(无VT)。

多数病人都应对心肌功能和冠脉解剖情况进行综合评估。超声心动图有助于除外肥厚型心肌病和心脏瓣膜病(第51章),磁共振成像诊断致心律失常性右室发育不良(第53章),心肌活检则可确定浸润性病变如心肌炎、淀粉样变性、血色病和结节病等(第73章)。检查冠脉阻塞和除外冠脉解剖异常,应作冠脉造影(第54章,第65章)。心肌灌注闪烁造影对缺血情况能提供补充资料(第52章)。检测左室功能可作对比剂心室造影、放射核素心室造影或超声心动图。

SCD幸存者检查亦应包括Holter监护和(或)电生理测试(第58章)。但是《电生理与心电图监护比较研究》课题组证明:抗心律失常药抑制室性异搏成功的病例,心室快速心律失常的2年复发率为50%。这些资料提示抑制室性异搏与VT复发无关,故室性异搏可能是左室功能失常的标志,而非SCD的触发因素,或者是心律失常发生基础可能随着时间的推移而改变。

SCD幸存者中,电生理测试诱导持续单一波形VT(第58章)概率为40%~50%,多形性VT为10%~20%,未诱发持续性心律失常者30%~50%。缺血性心脏病和左室功能减低者,如能诱出持续性VT,提示预后不佳。但射血分数减低的病人,则无论能否诱导持续性VT,预后皆不良。如射血分数<30%,诱导试验阴性的病人,1年心律失常复发率为25%,而诱导阳性、射血分数>30%的病人,复发率10%~15%。SCD和特发性扩张型心肌病时,很少诱导出持续性单一波形VT。不仅如此,无论是不能诱导VT还是能以药物抑制对多形性VT或VF的诱导,也都不是提示预后良好的预测因素。

表 60-3

预防心源性猝死的临床试验

课题	背景(前提)	目的	进入条件	计划	结果
MI 后一级预防:药物					
CAST	MI 幸存者 PVC 为 SCD 危险因素	抗心律失常药物抑制 PVC 能否减低 SCD 风险	MI 后无症状或有轻度症状的 PVC(≥6/h)	1. 一级预防 2. 精心调整恩卡尼、氟卡尼或莫里基辛剂量抑制 PVC 3. 随机性:抑制剂与安慰剂对照 4. 终点:心律失常性死亡	抗心律失常药物: 1. 增加总死亡率 2. 增加 SCD 风险
SWORD	MI 后 EF↓病人死亡率增加	d-索他洛尔与安慰剂比较是否能使死亡率↓	1. 近期 MI 2. EF≤40%	1. 一级预防 2. 随机性:d-索他洛尔与安慰剂对照 3. 终点:死亡率	1. d-索他洛尔与死亡率↑有关 2. 死亡率↑可能为促心律失常所致
CAMLAT	MI 后频发或反复 PVC 增加此后 1~2 年中死亡率	胺碘酮对 VF 风险的效果	1. MI 后 2. ≥10 PVC/h 或≥(1)3 连搏	1. 一级预防 2. 随机性:胺碘酮与安慰剂对照 3. 终点:VF 复苏或心律失常死亡	1. 胺碘酮减少 VF 和心律失常死亡(相对风险减低 38%) 2. 两组总死亡率无差异
EMIAT	MI 后 EF↓病人 SCD 风险↑	胺碘酮能否使 MI 后 EF↓病人的死亡率↓	1. MI 后 2. EF≤40%	1. 一级预防 2. 随机性:胺碘酮与安慰剂对照 3. 主要终点:死亡率	1. 胺碘酮组与安慰剂组死亡率无差异 2. 胺碘酮组心律失常死亡风险减低 35%
MI/CAD 后一级预防:ICD					
MADIT	NSVT、MI 后和 EF↓病人 2 年死亡率	预防性 ICD 与常规药物治疗提高生存率的比较	1. MI 史 2. EF≤35% 3. NSVT(≥3%~30%;120/min) 4. EPS 时抗心律失常药能诱导而不能抑制 VT	1. 一级预防 2. 随机性:ICD 与常规药物疗法比较 3. 终点:死亡率	预防性 ICD 提高存活率(概率 0.46)
MUSTT	MI 后 EF↓病人 SCD 风险高	EPS 指导下抗心律失常疗法能否使 SCD 风险↓	1. 曾有 MI/SCD 2. EF≤40% 3. NSVT 4. 诱导持续性 VT	1. 一级预防 2. 抗心律失常药/ICD 与不用对比 3. 终点:SCD	1. ICD 可使 5 年 SCD 风险减低 27%
MADIT-Ⅱ	MI 后 EF↓、SAECG(+)病人 SCD 风险增高	评估 ICD 对存活率的影响	1. 曾有 MI 2. EF≤30%	1. 一级预防 2. 随机 ICD 与常规治疗对比 3. 终点:死亡率	1. ICD 可使 20 月死亡率减低 29%
CABG	CAD 病人EF↓, SAECG(+)皆可使 SCD 风险↑	预防性 ICD 对择期性 CABG 手术时存活率的影响	1. CAD 2. EF≤35% 3. SAECG(+)	1. 一级预防 2. 随机性:ICD 与对照比较 3. 终点:死亡率	ICD 与对照组死亡率无差异
二级预防:SCD/低血压性 VT:ICD					
AVID	VF 及低血压性 VT 幸存者复发风险↑	比较 ICD 与胺碘酮(大部分)或索他洛尔对死亡率的影响	1. VF 2. VT 和晕厥或晕厥前期(EF≤40%)	1. 二级预防 2. 随机性:ICD 与抗心律失常药对比 3. 终点:死亡率	1. 比较 ICD 与胺碘酮对死亡率减低的作用 2. 1 年和 3 年中相对风险减低 39% 和 31%

表 60-3

预防心源性猝死的临床试验(续)

课题	背景(前提)	目的	进入条件	计划	结果
CIDS	VF 或低血压性 VT 幸存病人复发风险↑	比较 ICD 与胺碘酮对死亡率的影响	1. VF 2. VT 和晕厥或晕厥前期 3. 晕厥和自发性或诱导性 VT	1. 二级预防 2. 随机性:ICD 与胺碘酮对比	1. ICD 可使死亡率相对风险减低 20%(*P* = 0.14)
CASH	SCD 幸存者复发风险↑	比较Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类抗心律失常药与 ICD 的疗效	1. 由于 VF 或 VT 的 SCD 幸存者	1. 二级预防 2. 随机性:普罗帕酮、美托洛尔、胺碘酮、ICD 比较 3. 终点:死亡率	1. ICD 可使死亡率比胺碘酮(美托洛尔)减低 42%(1 年)和 28%(3 年)(*P* = 0.08) 2. 普罗帕酮组因死亡率比 ICD 增加而中止

AVID = 抗心律失常药与埋藏式除颤器对比;CABG = 冠状动脉旁路移植物;CAD = 冠状动脉病;CAMIA = 加拿大胺碘酮心肌梗死心律失常试验;CASH = 心搏停止研究(汉堡);CAST = 心律失常抑制试验;CIDS = 加拿大除颤器埋藏试验;EF = 射血分数;EMIAT = 欧洲心肌梗死胺碘酮试验;EPS = 电生理检查;ICD = 埋藏式心复律除颤器;MADIT = 多中心自动除颤器埋藏试验;MI = 心肌梗死;MUSTT = 多中心非持续性心动过速试验;NSVT = 非持续性室性心动过速;PVC = 室性早搏;SCD = 心源性猝死;SAECG = 信号平均心电图;SWORD = d-索他洛尔口服存活试验;VF = 心室颤动;VT = 室性心动过速。

治疗

紧急治疗

成功关键是现场人员立即启动心肺复苏(CPR),而决定 VF 或脉搏消失性 VT 所致心脏停搏转归的最重要因素则是除颤时间。据双相波形新除颤器(150 J ~ 200 J)急救资料,疗效至少与发放功率 200 J ~ 360 J的常规除颤器相当。心搏停止 4 分钟内启动 CPR,存活概率最高,进一步心脏和生命支持措施如插管、静脉给药和除颤等,亦须在 8 分钟内实施。如 VF 或无脉 VT 未因除颤及肾上腺素(每 3 ~ 5 分钟静脉推注 1 mg)或加压素(40 IU)静脉注射而收效,应即以冲击量胺碘酮快速静注(300 mg 稀释于生理盐水 20 ~ 30 mL 中;必要时再加 150 mg)。

虽然已对公众进行了现场 CPR 教育,在培训紧急医疗技术人员上也作了很多努力,但早期住院死亡率仍在 50% ~ 60%,SCD 幸存者活到出院的也只 4% ~ 34%,足以说明一级和二级预防的重要性。约 1/3 死亡是由于心衰和心源性休克;由昏迷状态恢复并得到有意义脑功能的人,90% 是在住院第 3 日达到的。由于公众都能以体外自动除颤器(能识别 VF 和发放高能电击)除颤,故普通人和非医务人员也能成为急救人员,并对病人存活起到积极作用。

一级和二级预防

SCD 的一级预防措施,对确定为高险者的预防性治疗,一般包括抗心绞痛药物及冠脉重建术,以减轻或解除心肌缺血(图 60-5)。无论是否还有缺血情况残留,一切病人只要没有禁忌证,开始治疗都应包括一种 β 受体阻滞剂,可使 SCD 减低 30% ~ 50%,心肌梗死幸存者,总死亡率亦可减低 25% ~ 60%。能耐受 β 受体阻滞剂的心衰病人,也得到很有说服力的

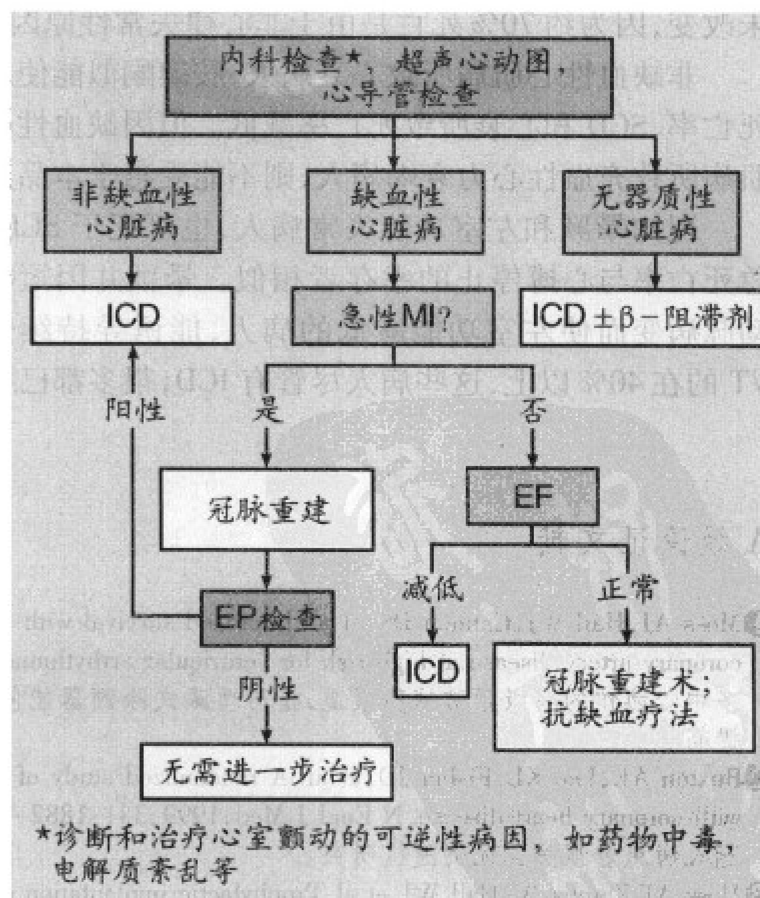


图 60-5 由心室颤动复苏的病人处置对策。EF = 射血分数;EP = 电生理;ICD = 埋藏式电复律除颤器;MI = 心肌梗死。

类似结果。β受体阻滞剂抑制室性早搏的作用虽属有限,但它对SCD防范的良效是与此无关的。血管紧张素转化酶抑制剂也能使左室射血分数≤35%的心肌梗死幸存者的SCD及总死亡率减低(第60章)。

一般说来,除胺碘酮外,现知抗心律失常药都有致心律失常作用,不能提高存活率(表60-3),说明抑制室性早搏预防SCD并非稳妥之举。与此相反,胺碘酮对射血分数≤40%并有频发室性早搏或非持续性VT的心肌梗死幸存者,则可使其心律失常性死亡风险减低;对此胺碘酮与β受体阻滞剂可能有协同作用。但胺碘酮似不能改善总死亡率,还有约5%病人由于肺毒性而停药。

两项随机试验中,ICD都能使射血分数减低、非持续性VT和可诱导持续性VT的MI幸存者死亡率减低。[1,2]只是由于左室功能严重受损(EF≤30%)而被列为危险层面的病人,ICD也能使他们的总死亡率减低。[3]与此相反,对左室功能减低和信号平均心电图(SAECG)阳性而进行择期性冠脉重建术的病人,ICD是不能使其死亡率减低的。以上这些不同结果,可能与几种因素有关,包括血管重建对转归的积极影响和SAECG在风险分析上的作用相对有限(与电生理检查相对而言)等。此外,虽然在第3项研究中,ICD使心律失常性死亡减低45%,但总体死亡率并未改变,因为约70%死亡是由于非心律失常性原因。

非缺血性心肌病所致心衰病人,胺碘酮似能使总死亡率、SCD和心衰所致死亡率减低。但因缺血性心肌病所致充血性心力衰竭病人,则不能受惠于本品。

现知晕厥和左室功能失常病人,也可死于SCD,总死亡率与心搏停止的幸存者相似。晕厥并因冠状动脉病变而使左室功能减低的病人,能诱导持续性VT的在40%以上,这些病人尽管有ICD,很多都已得到适当治疗,但是预后仍远逊于不能诱发持续性VT的病人。同样,非缺血性扩张型心肌病患者的晕厥,预后也差。

SCD幸存者的长期结果仍不佳,3年内死亡率50%。明显冠心病者如心室功能正常,电生理测试时未能诱发VT,则冠脉重建术是二级预防的主要对策(第71章)。但对既往心肌梗死所遗瘢痕导致的持续性单一波形VT,冠脉重建对这样的VT是无防范作用的,但对血流动力学情况尚能耐受的VT病人,导管消融治疗可能奏效。据"抗心律失常与埋藏式除颤器对比试验"(AVID)资料,稳定型VT病人的3年存活率与非稳定型VT病人相等。这些病人应高度考虑ICD。

对VT/VF所致猝死幸存者和血流动力学情况不稳定的VT病人所作二级预防(secondary prevention)证明:ICD治疗可使3年死亡率比胺碘酮减低20%~30%。[4,5,6]抗心律失常药很少被认为是二级预防的可靠方法,但也有些资料提示对左室功能相对保存较好(射血分数≥35%)的病人,胺碘酮与ICD疗法不相上下(表60-3)。现在可以得出的合理结论是:对经过缜密鉴定的病人,ICD是一级和二级预防SCD的最有效对策。

今后展望

从正在进行的把缺血和非缺血性扩张型心肌病随机分为3种治疗方案(安慰剂、胺碘酮和ICD)的试验结果,应该能对这些病人的处置得出更为确切的指导方针。正在进行的其他随机试验,则可使不能诱导VT的病人治疗问题得到一定澄清。

A 级论证文献

❶Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS, et al. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med, 1996, 335: 1933 – 1940.
多中心协作的一级预防试验报道,指出埋藏式除颤器能使易发室性心律失常的冠心病者存活率提高。

❷Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patieats with coronary heart disease. N Engl J Med, 1999, 341: 1882 – 1890.
冠心病患者预防猝死的随机研究。

❸Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2002, 346: 877 – 883.
心肌梗死、射血分数减低病人的除颤器预防性植入。

❹Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A Comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal arrhythmias. N Engl J

Med,1997,337:1576－1583.
本文是有关抗心律失常药物治疗与埋藏式除颤器比较研究组(多中心协作)所作二级预防的试验报告。

❺Connolly SJ,Gent M,Roberts RS,et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS):A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation,2000,101:1297－1302.
埋藏式电复律除颤器与胺碘酮的随机试验(加拿大专题研究报告)。

❻Kuck KH,Cappato R,Siebels J,et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resusciated from cardiac arrest:The Canadian Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation,2000,102:748－754.
心搏停止复苏病人抗心律失常物治疗与埋藏式除颤器的随机比较试验(加拿大专题研究报告)。

推荐阅读

Albert GM,Chae CC,Grodstein F,et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. Circulation,2003,107:2096－2101.
美国妇女心源性猝死的前瞻性研究。本文是对妇女猝死危险因素的大规模考察。

Buxton AE,Lee KL,DiCarlo L. et al. Electrophysiologic testing to identfy patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. N Engl J Med,2000,342:1937－1945.
电生理检查确定有猝死风险的冠心病患者,本文是多中心协作的关键性一级预防试验。

Lerman BB,Stein KM,Markowitz SM,et al. Ventricular tachycardia in normal hearts. Cardiol Clin,2000,18:265－291.
特发性室性心动过速的综述。

Raitt MH,Renfroe EG,Epstein AE,et al. "Stable" ventricular tachycardia is not a benign rhythm:Insights from the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (ANID) registry. Circulation,2001,103:244－252.
即使是能被充分耐受的持续性室性心动过速,预后亦差,因此它不是一种良性心律失常。本文还就抗心律失常药物与埋藏式除颤器治疗进行了比较。

Vincent GM. Long QT syndrome. Cardiol Clin,2000,18:309－325.
有关长QT间期综合征基础和临床方面的综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,严丽洁,陈春英 校)

第 61 章
电生理干预和手术

Fred Morady

起搏器

起搏发生器和导联

起搏器用的碘化锂电池，寿命 7 ~ 8 年，现在重量常在 30 g 以下。通常是埋藏在锁骨下区皮下（图 61-1）。很多参数的程控设置，像提供诊断和遥测数据一样，都已规范化。

起搏器导线常为双极，远端为阴极。单极导联应用较少，其起搏作用可能加于胸壁肌肉，而横纹肌的肌电位（myopotentials）又可能抑制其起搏作用。导线由皮下经锁骨下静脉或由头静脉切口插入。心房导线一般置于右心耳，心室导线则在右室尖部。以齿叉被动固定于心肌，或以螺钉机制主动固定。设计更新的电极如多孔碳（porous carbon）、类固醇洗脱电极（steroid-eluting electrodes），急或慢性起搏阈都较低。

起搏方式

起搏方式以 3 ~ 5 个字母简要表示。第 1 个字母表示起搏的心腔（A 为心房，V 为心室，D 为双重心腔）；第 2 个字母表示感知的心腔（A、V、D 或 O 即无感知）；第 3 个字母表示起搏器作用方式为抑制（I）或追踪方式（T）、两种方式（D）或非同步性（O）；第 4 个字母表示该起搏器是否能不依心房活动而调控速率。还有以第 5 个字母表示抗心动过速起搏（P）、发放电击（S）或二者兼备（D）等功能。最常用的起搏方式是 VVI（以抑制方式在心室内起搏和感知）、VVIR（VVI + 频率回应性）和 DDD（心房与心室起搏及感知，皆为抑制与跟踪兼备）等方式。

最合适的起搏方式，只能因人而异来考虑，即尽可能以最简便系统，满足病人的生理需要，如一位慢性心房颤动病人，如有间歇症状，但又非变时功能不全（chronotropic incompetence），则 VVI 足以敷用。但如病人有变时功能不全，则须安装 VVIR 起搏器，以恢复对运动的正常频率回应性能。高度房室传导阻滞而窦房结功能正常的病人，选用 DDD 起搏器最为适宜。但如病人除高度房室阻滞外，窦房结功能亦已失常，则理想的起搏方式当为 DDDR。

对阵发性心房颤动并有高度房室传导阻滞的病人，没有一种简便起搏方式堪称理想。DDD 起搏对窦性心律的病人是很理想的，但在心房颤动期间，DDD 起搏就可能发生在起搏器频率上限追踪心房的情况。反之，VVIR起搏在房颤期间是很合适的，但在



图 61-1 永久性起搏器及埋藏式自动电复律除颤器的埋藏位置。一般安置在胸左区，但必要时亦可埋藏在其他部位。（由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003. 惠允引用。）

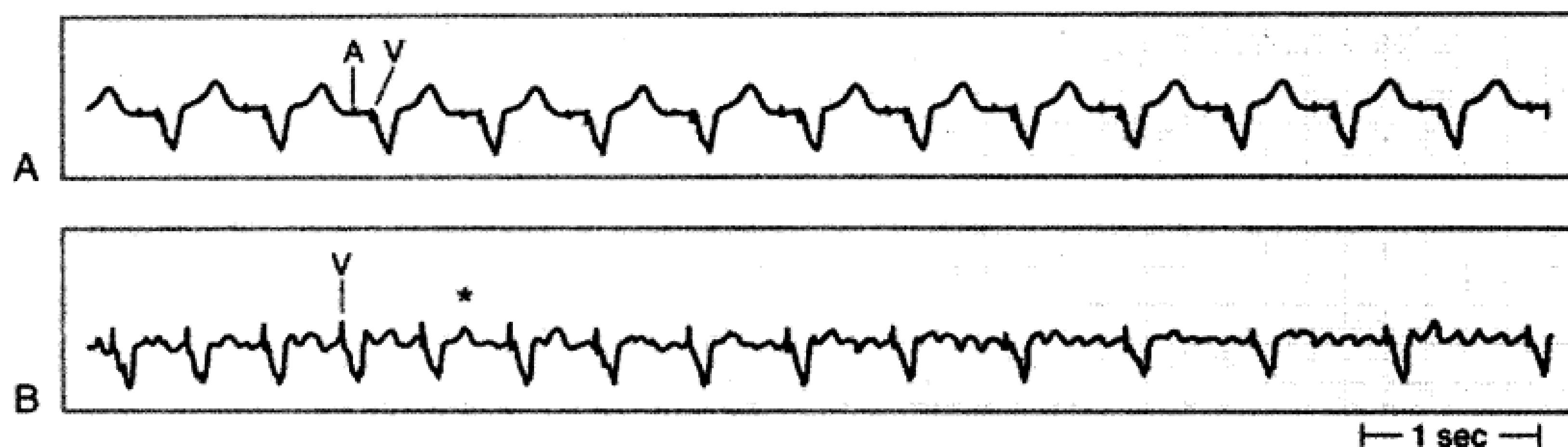


图 61-2 Holter 监护记录到的心律长条。患者为完全性房室阻滞、窦性心律、阵发性心房颤动,装有频率回应性双心腔起搏器,工作方式能切换。A,窦性心律时,起搏器以 DDDR 方式工作,患者步行时以 105/分频率房、室同步起搏。B,房颤发作开始时,心房追踪跟进使心室起搏器达 140/分,即该起搏器频率的上限。但 2 秒钟内(星号)切换为 VVIR 起搏,心室起搏率渐降至 70/分,即该起搏器频率的下限。A = 心房刺激;V = 心室刺激。

窦性心律时则难以做到房室同步。开发模式切换起搏器,能解决这个困难。它能在窦性心律时以 DDD 方式起搏,而在心房颤动及其他室上性心律失常时,又可自动切换为频率回应性心室起搏(图 61-2)。

心室(VVIR)、心房(AAIR)和双腔(DDDR)起搏的选择仍有争议。虽然有一项 225 例窦房结功能失常的随机试验报道 AAIR 8 年中心血管病因性死亡,比 VVIR 起搏明显减少,但另有近 5000 例的研究则显示随机选择 DDDR 起搏的病人,存活率与 VVIR 起搏并无差异。双腔起搏像心房起搏,可使房颤发生减少,生命质量似稍有提高(A 级)。[1~3]这些随机试验中,最初接受 VVIR 起搏的病人,有 5% ~25% 由于医生诊断的起搏器综合征而转换为 DDDR 起搏(见"起搏器的并发症"节)。

永久性起搏器的适应证(表 61-1,表 61-2)

一般说来,植入起搏器是为了缓解心动过缓所致症状,或为可能发生显症性心动过缓的患者预防严重症状的发生。心动过缓所致症状最常见的如头晕或头昏、晕厥或接近晕厥(第 58 章)、运动耐量减低以及心衰症状等。但因这些症状皆非特异性,因此植入起搏器前,必须明确症状与心动过缓间的关系。如心动过缓是持续性的,像以完全性房室阻滞出现的病人,则一份简单的心电图,就可能足以说明是否需装起搏器。如心动过缓是间歇性的,则可能尚需其他诊断试验,如 24 小时机动监护、连续回路描记器、电生理试验(第 58 章)等,以证实症状与心动过缓的联系。

显症性心动过缓确定后,还须除外心动过缓的可治病因,再为安装起搏器。显症性心动过缓的可治病因如甲状腺功能不全、药物(如洋地黄)过量、电解质紊乱和几种类别的药物影响,最常见的如 β 受体阻滞剂(青光眼的口服药或点眼药)、钙离子通道阻滞剂和抗心律失常药(第 58 章)等。有时为继续坚持引起心动过缓的药物治疗,必须安装起搏器,如患者因阵发性心房颤动、心室回应迅速而需以 β 受体阻滞剂治疗。

起搏器的并发症

与埋藏操作有关的并发症,只见于不到 2% 的病

表 61-1

植入永久性起搏器的 I 类*适应证

Ⅰ. 房室阻滞
- A. 三度房室阻滞并有症状
- B. 三度房室阻滞,间歇≥3 秒或患者觉醒时逸搏频率 <40/分
- C. 恢复无望的手术后房室阻滞
- D. 二度房室阻滞并有症状
- E. 慢性二或三分支阻滞,并有间断性三度房室阻滞或二度Ⅱ型房室阻滞

Ⅱ. 房室阻滞并有心肌梗死
- A. His-Purkinje 的二或三度房室阻滞
- B. 暂时性二或三度结下房室阻滞并有束支阻滞
- C. 持续性二或三度房室阻滞并有症状

Ⅲ. 窦房结功能失常
- A. 窦性心动过缓或窦性停搏并有症状
- B. 变时性功能不全并有症状

Ⅳ. 颈动脉窦综合征:由此引起复发性晕厥或接近晕厥

* I 类适应证是指一般公认应安装起搏器的情况。

仿 Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Pacemaker Implantation.) J Am Coll Cardiol, 1998, 31: 1175 - 1209.

表 61-2

植入永久性起搏器的Ⅱ类*适应证

Ⅰ. 房室传导阻滞
 A. 无症状的三度房室传导阻滞,逸搏频率≥40/分
 B. 无症状的二度 Mobitz Ⅱ型房室传导阻滞
 C. 发生在 His-Purkinje 系统的无症状性二度 Mobitz Ⅰ型房室传导阻滞
 D. 二或三分支传导阻滞并有原因不明的晕厥
 E. His-心室间期>100 毫秒
 F. His-Purkinje 系统可由起搏诱导传导阻滞

Ⅱ. 房室传导阻滞并发心肌梗死:房室结水平的持续二或三度房室传导阻滞

Ⅲ. 窦房结功能失常:心率≤40/分,症状与心动过缓间无明显联系

Ⅳ. 神经心源性晕厥:复发性神经心源性晕厥伴有明显心动过缓而能由倾斜台试验再现的

* Ⅱ类适应证是指常用起搏器的情况,但在起搏器是否必要上,专家意见仍未取得共识。

仿 Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Pacemaker Implantation.) J Am Coll Cardiol, 1998, 31:1175-1209.

人,主要如气胸、心房或心室穿孔、导线脱离、感染、起搏器袋腐蚀等。约 10%~20% 病人锁骨下静脉血栓形成,有多条导线的更易发生,但很少引起症状。

DDD 起搏时,如心房导线由于室房传导而感知逆行除极化,则可能发生起搏器介导的心动过速,引发的频率相当于该起搏器频率的上限。起搏器介导的心动过速,可以各种再程控法解决,如延长后室房不应期。

起搏器综合征(pacemaker syndrome)包括软弱、头昏、运动耐量差和心悸(由于心室起搏时房室同步性的丧失)等症状。治疗为以 DDD 起搏恢复房室同步性,如房室传导尚完好,可用 AAI 起搏。起搏器埋藏后,长期随访期间可能发生的问题如起搏失败,夺获失败,起搏频率改变等。这些问题可能反映程序设置不尽完善、导线折断、绝缘破损、起搏发生器功能失常、电池耗尽等情况。

临时起搏器

临时起搏器导线一般是由皮下插入颈内或锁骨下静脉,或切开插入肱静脉,再在荧屏引导下送入右心室尖,连接外发生器。临时起搏用于等待安装永久性起搏器的病人,矫治由于药物毒性或代谢缺陷所致暂时性显症性心动过缓,或保持 85~100/分频率以抑制扭转型室性心动过速(torsades de pointes),直至病因得以消除。临时起搏还可作为预防措施,用于可能在手术中发生显症性心动过缓的病人,以及急性心肌梗死(MI)时发生高度房室传导阻滞的病人。临时性起搏器的最常见并发症是感染,如把导线使用时间限定为 48 小时,可使感染风险大为减低。紧急情况下,立即建立心室起搏,可把电极垫放在胸壁,经皮起搏。

经胸心脏电复律和除颤

作用机制

直流电除颤器储存电荷,通过铲形电极以阻尼正弦波形放出。电击使心房或心室大部分同时除极,消除折返径路,从而结束由折返引起的心律失常(第 57 章~第 60 章)。

室上性心动过速及室性心动过速(VT)时,与 T 波同时发出的非同步电击,可能诱导心室颤动(VF)。**心脏电复律**(cardioversion)则是与 QRS 复波同步发放的电击,以结束室上性心动过速或 VT。但如以电击结束 VF,就无需与 QRS 复步同步,是为**除颤**(defibrillation)。

技术

如拟以电击法取得复律或除颤,病人皆应在禁食状态。由末梢静脉建立通道,吸氧、吸引和处理气道所需器材,皆应备好,随时可用。经胸电击疼痛,通常用于麻醉或遗忘的药物为短效巴比妥盐类如美索比妥(methohexital)或短效遗忘剂如米达唑仑(midazolam)。前尖型时一个电极放在胸骨第二肋间隙水平,另一电极置于腋中线,心尖搏动外侧。前后型时电极放在胸骨左侧第四肋间隙,另一电极放在后面,脊椎左侧,水平与前面的电极相同。两种电极安放方式,复律和除颤成功率不相上下。

与复律或除颤成功有关的一个重要参数是电击力度。其他可使发放电能增大的技术因素如铲形电极严密加压、呼气时发放电击和反复电击等。影响心复律或除颤成功的病人方面因素如代谢紊乱、心律失常历时久、某些抗心律失常药物如胺碘酮影响、体重>80 kg 等。

由于心房颤动复律(第 59 章)可能发生血栓栓塞问题,故持续房颤 48 小时以上的病人,复律前一般须作 3 周抗凝,转复后再予 1 周。如经食管超声心动图上未发现心房血栓,则复律前 3 周抗凝可以免除,

但复律后1周抗凝仍不可少,以防由于转复后心房暂时功能丧失(atrial stunning)而致血栓形成。

心脏电复律或除颤指征

最常采用电复律或除颤治疗的心律失常是心室颤动(VF)、室性心动过速(VT)和心房扑动(第58章,第59章)。VF治疗皆属急症,应尽快施以200 J电击,以后必要时再继以1次或1次以上360 J电击。VT复律,根据病人血流动力学情况,可以择期进行,亦可急症转复。如为择期处置,初击强度以50 J为宜,如尚需电击,可将电能水平提高。心房颤动的转复一般都是择期为之,初次电击以100~200 J为宜,视病人体重酌定。以后如有必要,再以300~360 J电击。如房颤必须紧急矫治,像Wolf-Parkinson-White综合征时心室率极快,血流动力学情况不佳,初次电击200 J,此后必要时再继以300 J电击。由于除颤所需电能为一概率函数(probability function),而不是某一确切数值,因此尽管初次电击虽达360 J未能复律或除颤,后续电击却可能成功。

心脏电复律或除颤的并发症

非同步电击可能诱发VF。即使与QRS复律同步发放的电击,偶亦可能诱发VF。血浆洋地黄浓度超逾治疗水平时,电击后发生室性心律失常的风险增高,故有洋地黄存在时,应避免作心复律治疗。

复律后ST段可能暂时增高,一般无何临床后果。短时内发放电击总能量超逾425 J,偶可发生轻度心肌坏死。心复律的另一罕见并发症是肺水肿,可能为左室暂时功能失常所致。

电击后心动过缓或心搏停顿亦可发生,这是迷走性影响或潜含病窦综合征(sick sinus syndrome)所致。为此有时需用阿托品或作紧急经皮起搏。装有起搏器或埋藏式复律除颤器(ICD)病人,电击电极应尽可能放在远离发生器处,以后还要对发生器和起搏阈再作校验。

埋藏式心脏电复律、除颤器

埋藏式心脏电复律、除颤脉冲发生器和导线

埋藏式心脏电复律、除颤器(ICD)现在重量只有75 g,具有多道编程性能(multiprogrammable),检测规则系统已更改进,能作抗心动过速和抗心动过缓(包括双心腔)起搏,发放小到1 J以下大至42 J的双相电击,并提供心律失常发作期间的电描记图(electrogram)。脉冲发生器的问世,已小到足以埋藏在锁骨下区,心内膜导线可由静脉插入,因此现在埋藏操作已大为简化,与安装永久性起搏器十分类似。

现在可用含起搏感知电极(pacing-sensing electrode)的单一导线和两个除颤线圈。如经此处置,除颤功能尚嫌不足,可加用皮下插入电极或皮下系列。另一常用制式是脉冲发生器本身即可作为电极,顶端有一起搏感知电极的导线,远端除颤线圈电极则置于右室尖部。此外还有多种胸壁插入电极与除颤电极组合方式,置于右室尖部,上腔静脉和冠状窦等处。

指征

未伴有急性心肌梗死的VF发作而幸免于难的病人,以及曾有过血流动力学意义的持续性VT的病人(第60章),ICD已成为一线治疗方法。[4]心脏停搏风险甚高的人,也应装置ICD,如特发性扩张型心肌病而有原因不明晕厥的病人,以及冠状动脉病变时射血分数<35%、自动发生非持续性VT、电生理实验能诱发持续性VT而不能被普鲁卡因胺抑制(第60章)的病人。[5]还有几项进行中的临床试验,可能会使预防性应用ICD的适应证更为扩大。

埋藏式心脏电复律、除颤器编程

埋藏时即作测试以确定除颤所需能量。至少应有10 J的安全边界,例如脉冲发生器的最大输出为32 J,除颤成功的电击强度应在22 J以下。如病人发生过VT,应按结束VT的要求,检查和设计抗心动过速起搏功能。放电测试前,即应对其进行适当编程。

作为分极治疗工具的ICD,设有2个VT区和1个VF区,以便根据具体情况,治疗频率不同的室性心律失常。每一VT区编程都应考虑抗心动过速起搏的频率阈和不同顺序,以及高或低能电击。VF区是高频率区带,可以发放高能电击。由于很多理由,最佳编程非常重要,以尽量减少病人的不适,减少由于心律失常发作而陷于晕厥的概率,提高脉冲发生器

电池寿命，还要防止不适当的电击。

并发症

与埋藏操作有关的并发症如气胸、心肌穿孔、感染等，但发生率都应在1%以下。与皮下或肌下器材袋有关的并发症有血肿和腐损。用于ICD系统的心内膜导线，有时埋藏后很快脱离，如此又需再次操作以事固定。导线其他并发症如断裂及绝缘破损，二者都可使除颤失败。导线断裂还可能产生VF的假象而引发不当电击。

安装ICD的病人，不是每次放电后都要进行检查。但如病人经受多次放电，是应立即进行检查评估的。分析储存电图，往往就能洞悉内在问题（图61-2）。由VT或VF突发激起的多次电击，可能都是适当的；如未发现可治病因如代谢缺陷和致心律失常药物，则应以抗心律失常药物和（或）导管消融，消除心律失常的突发。心室回应快速的心房颤动，亦可引发电击，应对房颤进行积极处理。此外，突发电击也可能是导线折断的表现，应更换导线。

既需要起搏器又需安装ICD的病人，要注意器材间的相互影响。VF发作时的起搏器刺激，可使ICD不能识别VF；而ICD感知起搏刺激，则可能引发不当电击。

射频导管消融

射频能量的组织效应

射频消融（radiofrequency ablation）是一种经皮导管技术，可以永久性消除各种室上性和室性心动过速，而过去只能通过长期药物治疗进行抑制或由手术根治。射频能由导管电击（electrode catheter）发出，管端接触的组织，就是在保持心动过速的关键部位。射频能量使组织阻抗生热，当组织温度达到50℃以上时，就会遭致不可逆转的破坏。由此产生的损害直径5～6 mm，深2～3 mm。慢性损害显示为凝固性坏死，境界清晰。

操作

诊断性电生理测试（第104章）像射频消融常一次完成，一般都在门诊进行。应以不同起搏技术和（或）输注异丙肾上腺素（isoproterenol）以诱导心律失常，确定心动过速的确切发生机制。根据心动过速类型，按照标测结果确定消融部位（第58章），或在特定解剖标识引导下进行。射频能发放1分钟，所施功率应足使组织升温至60℃～70℃。

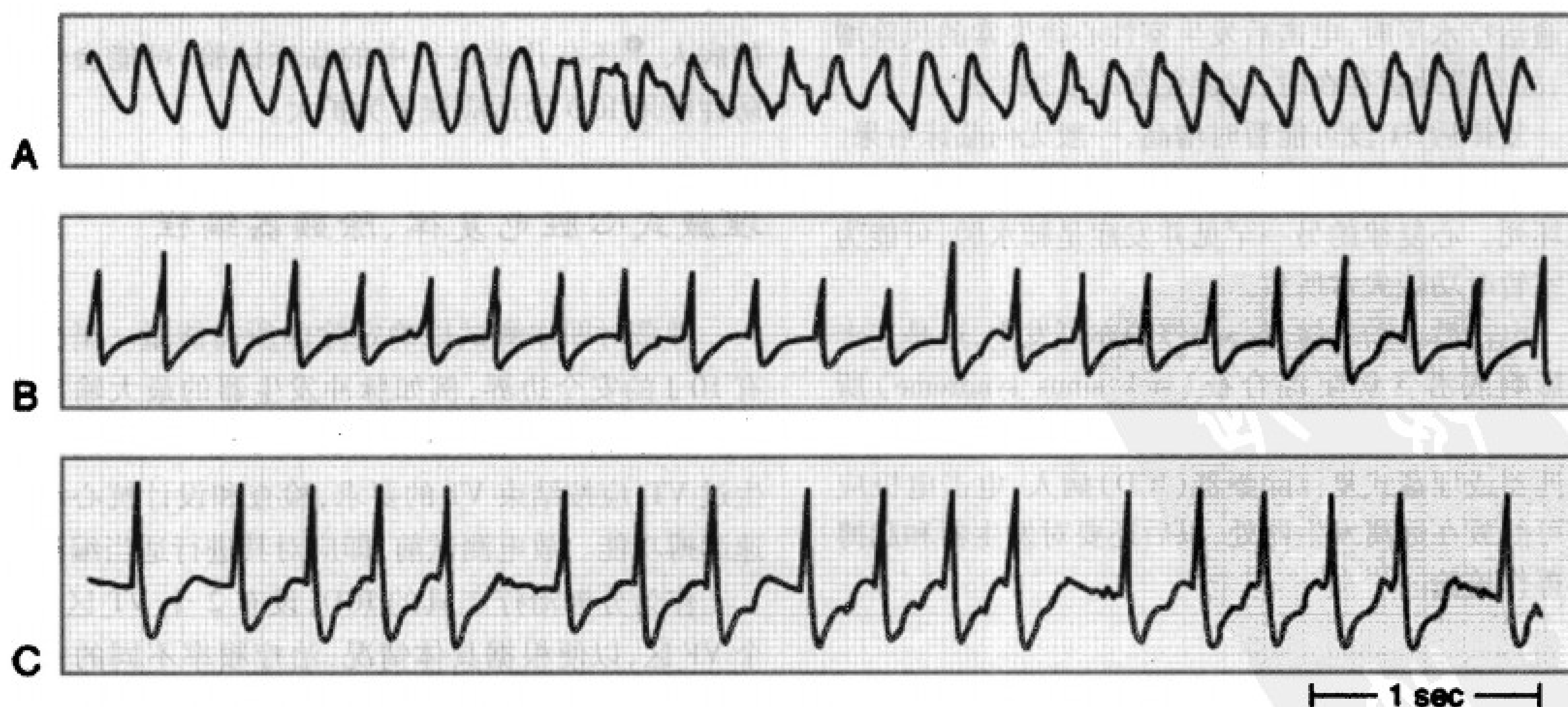


图61-3　3位住院病人在埋藏式心脏电复律、除颤器突发电击数小时后获得储存电描记图，图为电击即将发放前留下的心律记录。A，此例储存电图显示室性心动过速，频率300/分，证明电击是正确的。患者被给予胺碘酮治疗，以减少室性心动过速的发作次数。B，此例接受电击是由于阵发性室上性心动过速，因频率206/分已超逾170/分的设定切断频率。后经阵发性室上性心动过速射频消融后，即未再有不适当电击。C，此例的储存电图显示患者经受由心房颤动触发的不当电击，心率为180/分，而其设定的切断频率为150/分。后患者以β受体阻滞剂使房颤时心室率保持在150/分以下。

室上性心律失常的射频消融

房室结折返性心动过速(第59章)是最常见的阵发性室上性心动过速类型,可由折返径路"快支"或"慢支"的射频消融而消除。以慢通道消融术来说(这是更多选用的技术),消融的靶组织位于右房后间隔,靠近冠状窦口处。慢通道消融术成功率98%~100%,发生高度房室传导阻滞的风险是0~1.3%。

位于左侧的附加通道,以逆行性主动脉或经间壁方法消融;而位于右侧或间隔的,则由静脉途径消融。确定消融的正确位置,必须对附加径路进行具体标测,消融导管置于二尖瓣或三尖瓣环的心房或心室面。附加径路消融的成功率是90%~98%,并发症发生率2%~3%。致死性并发症不到0.1%。最常见的非致死性严重并发症是导管电极对心脏的机械性穿孔所致心包压塞,间壁附加径路病人可能发生高度房室传导阻滞。

确定房性心动过速消融部位,亦须进行详尽标测(第59章)。房性心动过速大多源于右房,可由静脉途径进行标测,但左房性心动过速则须经间隔进行标测。如果房性心动过速只起于一侧,则消融成功的约90%,并发症罕有。

Ⅰ型心房扑动(第59章)起于右心房,射频消融针对右房下部、三尖瓣环和下腔静脉间的关键峡部,即可收效。此型损害的消融成功率约90%,发生严重并发症的风险不到1%。

药物治疗无效、心室率失控的心房颤动(第59章),射频消融或房室结调整,可使症状、作功能力和左室功能改善。房室结消融时,三度房室传导阻滞是有意造成的,成功率100%,所有病人皆需安装永久性起搏器。房室结调整意在减慢心室频率而又无需使用起搏器,成功率75%,剩下25%的病人,由于房室结的有意或无意消融而需用起搏器。以上两种操作都有1%~2%的迟发猝死风险。

另两种可能对房颤病人有助的消融术,是在右或左房造成线样损害,以消融房颤,而使阵发性房颤的局灶性起源消融,通常都在某一肺静脉中。但这些消融疗法目前都还是试验性的,疗效和安全性都还有待测定。

不适当的窦性心动过速,亦可作射频消融。消融对象是位于右房高侧部的窦房结。成功率80%,10%病例将因房性逸搏率不足而需安装起搏器。

由于风险-受益之比极佳,射频消融已成为一切阵发性室上性心动过速、Wolf-Parkinson-White综合征和已有症状必须治疗的Ⅰ型心房扑动等病人的一线疗法(第59章)。除Ⅰ型外的其他心房扑动、心房颤动和不适当窦性心动过速,只有症状严重、药物治疗无效时,才可作消融治疗。

室性心动过速的射频消融

射频消融是特发性VT的一线疗法。特发性VT最常见类型是在右室流出道,呈右束支阻滞型,电轴向上,起源于左室下尖部(第60章)。这些类型的VT,射频消融成功率为85%~100%,并发症罕见。

冠心病患者的VT,一般起于左室原梗死区附近的病变组织,由于病变是广泛而非局灶性的,而其VT可能起于多个部位,故冠心病者的VT,射频消融常难根治,更多是作为辅助疗法,结合ICD或抗心律失常药物治疗。在冠心病的情况下,射频消融治疗VT,成功率65%~95%,发生严重并发症的病人不到2%。

心律失常手术

WOLFF-PARKINSON-WHITE 综合征

目前对可能发生危险心律失常、射频消融未获成功的个别Wolf-Parkinson-White综合征病人,可能须作附加径路的手术切除。在经验丰富的外科医师主持下,附加径路手术切除的成功率接近100%,发生严重并发症的风险甚低。手术中须作标测以确定附加径路位置,再由心外膜进入冷冻切除,或由心内膜直接解剖。

冠状动脉病变时的室性心动过速

冠脉病变者的复发性持续性单一波形VT,在另一次心脏手术期间,作心内膜下切除术可能是合适的。这类患者的单一波形VT,常发端于早先心肌梗死区周围可以目击的明显瘢痕组织内(第61章)。根据肉眼所见,切除或冷冻消融(cryoablation)一切显见的瘢痕组织;或在标测指导下,切除或冷冻消融只限参与VT发生的病灶区;这样的心内膜下切除手术,能成功消除VT。在熟悉此型手术的医疗中心里,

心内膜下切除治疗的成功率为85% ~90%，手术死亡率约5% ~10%。心内膜下切除虽有防止VT复发的优点，但手术死亡率相对为高，故尚难广泛开展。

心房颤动

近几年来为治愈心房颤动，已开发出Maze手术。即在左右心房特定区域作一系列切开，把心房分割成无数小区，小到不能支撑心房颤动，而在分割区间仍保留组织峡部，使窦房结仍能对心房正常激活，恢复心房的运输功能。由于切开是按解剖情况确定的，故手术中无需标测。在最新改良下，Maze手术的死亡率已<2%，约90%病例在长期随访期间未见房颤复发。

以上结果虽然给人深刻印象，但很多病人仍不愿为治疗一种非致死性心律失常而进行有死亡风险的开心手术。因此目前Maze手术最适当的角色可能是定位于需做瓣膜手术的房颤病人，作为瓣膜修复或更换的辅助手术。

未来展望

以导管消融技术根治心房颤动的研究方兴未艾。目前成功率虽还有限，但在今后数年中，能切实治愈阵发性和永久性房颤的导管消融技术预计会得到长足发展。

A级论证文献

❶Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med, 1998, 138: 1097 - 1104.
心室起搏与双腔起搏对老年病人生活质量和临床转归的比较。

❷Connelly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiological pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. N Engl J Med, 2000, 342: 1385 - 1391.
生理起搏与心室起搏对心血管病因性卒中的死亡风险的比较研究。

❸Laman GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med, 2002, 346: 1854 - 1862.
心室起搏和双腔起搏治疗窦房结功能失常。

❹The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med, 1997, 337: 1576 - 1583.
抗心律失常药物与埋藏式除颤器治疗由近致死性室性心律失常复苏病人的比较。

❺Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med, 1999, 341: 1882 - 1890.
冠脉病患者猝死预防的随机研究(多中心非持续性心动过速课题组)。

推荐阅读

Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices—summary article. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 1703 - 1719.
美国心脏学会等3团体为心脏起搏器和抗心律失常装置的植入提出的权威性总结意见，就永久性起搏器和埋藏式电复律除颤器的应用指征论述甚详。

Kusumoto F, Goldschager N: Device therapy for cardiac arrhythmias. JAMA 2002; 287: 1848 - 1852.
有关心律失常器材治疗的优秀综述。

Scheinman MM, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. Circulation, 2001, 103: 2120 - 2125.
心房颤动非药物疗法(消融和起搏器的应用)。

(王贯才，郭累甫 译；曾汉英，严丽洁，陈春英 校)

第62章

抗心律失常药

Raymond L. Woosley

开发抗心律失常药物怀着这样的期望:能使很多心血管疾病特别是有过危及生命的心律失常史的病人,延长寿命,提高生命质量。但由于无效和毒性问题,使得这些药物的应用受到限制。在死亡率研究中,没有发现有什么好处,倒是观察到有几种药物使死亡率更为提高了。因此在决定治疗方式上一定要极为审慎,实际上是要郑重考虑:是否应以药物治疗。

现在已有很多抗心律失常药物可供选用,但是没有一种药物是对所有病人完全有效的,而且每种药物都有发生严重毒性反应的可能。选择药物常凭经验行事,鉴于已知副作用,某些类别的药物对某一具体病人来说,可能必须禁用。

由于"心律失常抑制试验"(CAST)发现Ⅰ类钠通道阻滞剂如奎尼丁、恩卡尼(encanide)、氟卡尼(flecanide)、莫里西嗪(moricizine)等效果不佳,又已开发出延长动作电位时间的Ⅲ类药物。胺碘酮(amiodarone)能使某些病人的死亡率减低,但D-索他洛尔(D-sotalol)则可使心肌梗死后死亡率增加。近来对多非里得(dofetilide)的研究,发现此药虽未能使死亡率减低,但亦未使死亡率增高,故尚差可人意。心房颤动时控制心率的药物所得结果与心脏电复律加争取保持窦性心律的药物治疗相似。

抗心律失常药的分类

抗心律失常药常按其电生理作用途径分类,如Vaughan Williams分类(图62-1)。但是大多数抗心律失常药都有多重作用,药物作用复杂,在不同心脏组织中,作用可能亦不尽同。再者,药物还有些具药学活性的代谢物,这些代谢物的产生个体差异甚大,而其作用则可能与母体化合物大相径庭。这些因素使得任何分类法的应用都会受到限制。

Ⅰ类药物

Ⅰ类作用的药物阻断钠快速内向通道,使动作电位(0相)的最大除极速率即Vmax减低,心内传导放慢,从而具有"局部麻醉"或"膜稳定"作用(图62-1)。ⅠA类药物如奎尼丁、普鲁卡因酰胺(procainamide)、丙吡胺(disopyramide)等,可使心室不应期(反拗期)和QT间期延长。ⅠB类药物如利多卡因(lidocaine)、美西律(mexiletine)和妥卡尼(tocainide)等,都是钠通道弱阻滞剂,可使动作电位时间(APD)和不应期缩短,而对PR、QRS及QT间期影响皆甚微。ⅠC类药物如氟卡尼和普罗帕酮(propafenone),都是钠通道强阻滞剂,可使传导速度减慢,而对复极化影响甚微,可使PR和QRS间期增加,但对QT间期无何影响。

Ⅱ类药物

Ⅱ类药物都是β肾上腺素能受体拮抗剂,对因交感活性过强所致室上性心律失常和心动过速有效,但对危及生命的严重室性心律失常则无何作用。确切作用机制虽仍未详,但却是能防止曾患心肌梗死者心源性猝死(sudden cardiac death)的惟一药物。

Ⅲ类药物

Ⅲ类药物的主要作用是延长心脏动作电位和不应期时间。如胺碘酮(amiodarone)、索他洛尔(sotalol)、溴苄铵(bretylium)、伊布利特(ibutilide)和*N*-乙酰基普鲁卡因胺(NAPA)(普鲁卡因胺的主要代谢物)。

抗心律紊乱药作用

Vaughan Williams 分类	药物	通道 Na	通道 Ca	通道 K	受体 α	受体 β	受体 ACh	受体 Ado	临床作用 促心律失常	临床作用 左室功能	临床作用 心率	临床作用 心外	心电图改变
I A	奎尼丁	中		高	低		中		高			中	A
I A	普鲁卡因胺	中		中					中			高	
I A	丙吡胺(Norpace)	中		中			中		低	↓ ↓		中	
I B	利多卡因(Xylocaine)	低							低			中	B
I B	美西律(Mexitil)	低							低			中	
I C	普罗帕酮(Rythmol)	高				中			中	↓ ↓	↓	低	C
I C	氟卡尼(Tambocor)	高							高	↓ ↓		低	
II	β-肾上腺素能拮抗剂					高			低	↓	↓ ↓	低	
III	溴苄铵(Bretylol)			高	△	△			低		↓	低	
III	索他洛尔(Betapace)			高		高			高	↓	↓	低	
III	胺碘酮(Cordarone)	低	低	高	中	中	中		低		↓	高	
III	伊布利特(Corvert)	▲		高					高			低	
IV	维拉帕米(Calan, Isoptin)		高						低	↓ ↓	↓	低	
IV	地尔硫䓬(Cardizem)		中						低	↓	↓	低	
Misc	腺苷(Adenocard)							▲	低		↓	低	

拮抗剂作用:低 中 高 ▲=激动剂 △=激动/拮抗剂

图 62-1 此图是对 Sicilian Gambit 药物分类系统的修订,包括 Vaughan Williams 系统的标示。钠通道阻滞剂又按其作用强弱,再分为 A、B、C 三亚类。抗心律失常药的作用靶(见纵行)是离子通道(钠、钾、钙)和受体(α 肾上腺素能性、β 肾上腺素能性、胆碱能性〈ACh〉、腺苷能性〈Ado〉)。次列为药物临床作用的比较,包括促心律失常可能性、对左室功能影响、对心率的影响和潜含的心外副作用等项。心电图描记为该药常用剂量所致改变(PR 间期、QRS 间期、QT 间期)。横列药物括号内是该药商品名。表中符号表示药物作为激动剂或拮抗剂作用的强弱。灰三角表示溴苄铵的双相作用:开始释出去甲肾上腺素为激动剂作用,以后阻止继续释出即为对肾上腺素能张力的拮抗剂作用。箭头数及其方向表示该药对心率及左室功能(即变时性)作用的大小和方向。ACh = 乙酰胆碱;Ado = 腺苷。

Ⅳ类药物

Ⅳ类药物是钙通道阻滞剂。目前用于抗心律失常的只有维拉帕米(verapamil)和地尔硫䓬(diltia-zem)。

由于 Vaughan Williams 分类有很多局限性,因此又根据抗心律失常药对通道、受体和跨膜泵作用的不同,提出 Sicilian Gambit 分类系统(图 62-1)。以奎尼丁而言,它是 I A 类药物,为钠通道阻滞剂,并能阻断钾通道,在胆碱能和 α 肾上腺素能受体处拮抗乙酰胆碱和儿茶酚胺。根据奎尼丁的这 3 项作用,人们希望能收到传导减慢、APD(和不应期)延长和血管舒张等效果。

代谢的多态性

由于抗心律失常药治疗指数(therapeutic index)低,代谢和清除的变异,常能影响临床效果。举例来说,很多抗心律失常药(特别是 I 类药物)都是细胞色素 P-450(CYP)的底物或抑制剂,而 7% 白人和 1% ~2% 黑人与亚洲人是遗传性 CYP 缺如的。这些人对美西律、氟卡尼和普罗帕酮的清除能力就明显减低。而其他药物也可能竞争或抑制此酶,因此它们与噻吗洛尔(timolol)、美托洛尔(metoprolol)、奎尼丁、氟西汀(fluoxetine)(可能还有其他药物)等即有发生严重相互作用的可能。

药物

利多卡因

临床应用　及时抑制室性心律失常,利多卡因(lidocaine,Xylocaine)仍是首先选用的药物。此药治疗虽未使总死亡率下降,但对已证实为急性心肌梗死的病人,是能使其原发性心室颤动发生率减低的。由于本品药代动力学情况复杂,故以置于监护状态为宜,以评估疗效反应,及时发现毒性反应。

作用机制　利多卡因减低 Vmax,动作电位时间(APP)和正常 Purkinje 纤维的有效不应期(ERP)则缩短或无改变,这与奎尼丁和普鲁卡因胺不同,它们还能阻断钾通道,并使 APD 延长。利多卡因对正常传导系统的电生理无何影响,而对传导系统异常者,则作用不一。

临床药物学　本品由肾排出的两种去乙基代谢物,抗心律失常作用不如母药,并可能产生中枢神经系统(CNS)副作用。抗心律失常作用与本品在中心区间的浓度相关,离开此区间的分布半衰期很短(8 分钟)。正常人到达稳态(steady-state)需要 8 ~ 10 小时,而有些心衰和肝病患者,可能长达 20 ~ 24 小时,清除半衰期也比常人的 1.5 ~2 小时长得多。

剂量和应用　利多卡因主要用于室性心律失常的急性迅速抑制。一次性静脉冲击量注射,只能收到暂时效果,因为药物很快就会离开血浆和心肌。对稳定的病人,总负荷量应为 3 ~4 mg/kg,在 20 ~30 分钟时间里,分次给予。如以 2 分钟注入,始量 1 mg/kg,以后 3 次负荷性"冲击"量可以较慢给予(每次 50 mg,2 分钟注入),间隔 8 ~ 10 分钟,患者应一直在严密观察下,关注副作用的发生。在启动负荷治疗时,就应安排维持性输注,以补偿由于药物不断排出而流失的量,一般为 20 ~60 μg/(kg · min),使血浆浓度达到要求的水平(约 3 μg/mL)。

即使在正常人中,血浆高峰浓度也有很大差异。因此负荷治疗时应对病人的心电图、血压和意识状态进行监护;一旦有利多卡因过量征象初现(一般为暂时性 CNS 效应),即应停止负荷量。如确已用达充分剂量,而显症性心律失常仍然存在,血浆浓度已逾 5 ~7 μg/mL,或已有副作用出现,就应另用一药。利多卡因血浆浓度 <1.5 μg/mL 时,是不会有何治疗功效的,而血浆浓度 >1.5 μg/mL,中毒风险又会增加。一旦达到稳态,终止利多卡因输注,血浆水平缓渐下降须经 8 ~10 小时完成。

初期负荷治疗,无需针对病人肝、肾病变进行调整,但这样的病人在维持性输注时必须减量。肝病患者分布容积虽无何改变,但清除半衰期则已大为延长(可达 5 小时),须经 20 ~25 小时达到稳态。机械通气期间,心排出量和肝血流量皆低,利多卡因剂量亦应酌减。心衰病人的血浆水平,几乎比用同样剂量的正常人高出一倍,而清除率则仅及其半,故负荷量和维持输注量均应减低 50%。

心肌梗死后接受本品输注 24 小时以上的病人,清除半衰期增加可达 50%。但此时血浆浓度增高往往是反映 α-1-酸性糖蛋白(AAG)血浆浓度的增加(利多卡因即与此物结合),而非活性药物的增加。故如病人是在严密监护下,且无不良副作用发生,利多卡因即不应减量。

不良反应　最常见的副作用是 CNS 症状。迅速冲击用药,可致癫痫样发作。如超量是在缓渐情况下达到的,则可出现嗜睡、讷吃(dysarthria)、感觉迟钝(dysesthesia)甚至昏迷。利多卡因能抑制心脏功能,使利多卡因清除减慢,从而可使其血浆浓度增高更甚。还可能发生窦房结功能失常。

药物相互作用　本品与其他抗心律失常药合用,对心脏功能和传导可能产生累加或协同作用,由利多卡因换用另一药物治疗时,尤易发生。普萘洛尔(propranolol)与利多卡因间的药代动力学相互作用,可使血浆利多卡因浓度比预期更高。西咪替丁(cimetidine)可使内脏(包括肝脏)血流减少,利多卡因分布容积减低,并使利多卡因代谢所需酶类受到抑制。

美西律

临床应用　美西律(mexiletine;Mexitil)用于治疗室性心律失常,对顽固性心律失常偶亦有效。成功率 6% ~60%,但一般都不到 20%。美西律不使 QT 间期延长,故曾有扭转型心动过速(torsades de pointes)及长 QT 间期综合征病史者,如对奎尼丁、索他洛尔、普鲁卡因胺及丙吡胺等禁忌,可用本品治疗。

临床药物学　美西律首过代谢(first-pass metabolism)甚微,但主要仍由肝代谢清除,以原形由尿排出的只有 10% ~15%。清除半衰期 8 ~20 小时(健康者 9 ~12 小时),到达稳态所需时间为 1 ~3 日。

剂量和应用　美西律治疗应由小量开始,每 2 ~ 3 日增加一次,直至收效或有耐受不良的副作用如震

颤及其他 CNS 症状发生。肾功能正常时，推荐的起始剂量为 200 mg 8 小时一次。像大多数主要由肝代谢的药物一样，清除率个体差异甚大。美西律在这方面表现尤为突出，因为代谢此药的 CYP2D6，白人中 7% 缺如。

一切肾衰竭病人，始量皆应减低，特别是肝内 CYP2D6 缺乏，排出悉赖于肾的病人。明显心衰和肝衰竭时，消除半衰期和清除率延长，故须减量。

不良反应 美西律的不良反应大多与剂量有关，如震颤、视力模糊、头昏、焦虑、恶心等。血小板减少及抗核抗体阳性出现不多。窦房结功能失常时可能发生严重心动过缓，高浓度时有使心脏传导阻滞加剧的报道。本品常用口服量不会抑制心室功能，也不会使心衰加重。

药物相互作用 先经苯巴比妥、苯妥英或利福平治疗的病人，可使肝对美西律的代谢提高，排出增多，从而可能使得有效剂量减低为无效剂量。美西律使茶碱的清除减低。奎尼丁抑制 CYP2D6 酶，美西律清除亦与此酶部分有关。

普鲁卡因胺

临床应用 普鲁卡因胺(procainamide，Pronestyl-SR，Procan-SR)像奎尼丁一样，对室上性和室性心律失常皆有效。二者的电生理效应亦相似，但其临床作用则大相径庭，一方可能收效的情况，另一方可能无效。折返型室上性心动过速以及伴有 Wolff-Parkinson-White 综合征的心房颤动与扑动，急性期处理可用本品。

普鲁卡因胺有时静脉注射，抑制心肌梗死后立即发生的室性心律失常，或转复利多卡因未能收效的持续性室性心动过速。由于安全应用普鲁卡因胺负荷量约需 20 分钟，故其应用只限于有充分时间可待的临床情况。

作用机制 普鲁卡因胺使传导减慢，房、室心肌和 Purkinje 纤维的自律性和兴奋性减低。由于本品对钾通道的影响，还可使 APD 和不应期延长。与奎尼丁比较，本品的迷走抑制作用极小，故对 QT 间期延长较小。主要代谢物 *N*-乙酰基普鲁卡因胺(acecainide，NAPA)主要为Ⅲ类抗心律失常作用，对房室心肌的 APD 及不应期皆为延长，QT 间期亦延长。

临床药物学 普鲁卡因胺吸收迅速，口服生物利用度(bioavailability)100%。约 15% 普鲁卡因胺与血清蛋白结合。肾功能正常者，本品清除半衰期仅 2～4 小时，故有持续释出制剂推出，可 3～6 小时服药一次。

一般群体中，约半数稍多的人为普鲁卡因胺快速乙酰化个体(rapid acetylators)表型，能迅速将本品转化为 NAPA。通常有效血浆浓度，普鲁卡因胺为 4～8 μg/mL，NAPA 为 7～15 μg/mL。应注意监护血浆浓度，以确定病人耐受性情况，防止中毒反应。

剂量和用法 静脉注射时普鲁卡因胺可以固定的 25 分钟负荷量 275 μg/(kg·min)输注，或分数次注射，每次 100 mg，3 分钟注入，每 5 分钟注射一次，至达总量 1 g。如负荷量输注耐受良好，无低血压反应，QRS 及 QT 间期延长 <25%，则静注维持量为 20～60 μg/(kg·min)。

心、肾功能正常时，起始推荐的口服维持量为 50 mg/(kg·d)，持续释出型 6～8 小时一次。由于普鲁卡因胺和 NAPA 的电生理效应迥异，因此接受普鲁卡因胺治疗的监护，须包含二者的血浆浓度，以确定其相对浓度。快速乙酰化表型及肾功能障碍者 NAPA 血浆浓度可见增高，故须注意监护，务使 NAPA 水平保持在充分低于 20 μg/mL 的水平。肾功能不良及心排出量低的病人，常用量治疗即可使普鲁卡因胺特别是 NAPA 积累至可能中毒的水平。

不良反应 约 40% 病人在初治 6 月内，因不良反应而停药。心律失常可能加剧，如扭转型室性心动过速最常见于 NAPA，故 QT 延长综合征以及有扭转型室性心动过速史和血钾减低病人，不应给予普鲁卡因胺。约 15%～20% 病人发生一种狼疮综合征，但停药后仍可消失。普鲁卡因胺可致粒细胞减少，故最初 3 月中，每 2 周应作一次白细胞计数。

药物相互作用 与奎尼丁不同，普鲁卡因胺不会使地高辛(digoxin)水平增高。西咪替丁和雷尼替丁(ranitidine)阻断肾小管分泌普鲁卡因胺，故清除率减低 10%～50%。

丙吡胺

临床应用 丙吡胺(disopyramide，Norpace)(ⅠA类)对室上性和室性心律失常广泛有效，抗心律失常功效与奎尼丁、普鲁卡因胺相似，但其负性肌力作用和抗胆碱能作用，使其应用受限。

剂量和应用 丙吡胺不主张用负荷量，因有诱导心衰之虞，还须考虑其抗胆碱能性副作用。常用有效量为 100～400 mg，每日 2～4 次，最大日量 800 mg。治疗应由小量开始，以有充分时间达成稳态平衡。

由于丙吡胺饱和性蛋白结合度,故血浆浓度迅速波动甚难避免。通常认可的丙吡胺治疗范围是总量(游离与结合)2~5 μg/mL,但也不是绝对可靠的。

药物相互作用 苯妥英、利福平和苯巴比妥诱导肝对丙吡胺的代谢,使其清除增加,故抗心律失常作用可能减低。丙吡胺与 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂合用,可使心肌收缩能力明显减低,故心室功能不良者,这类配伍应加回避。

奎尼丁

临床应用 奎尼丁(quinidine)(ⅠA 类)用于各种室上性和室性心律失常,包括心房颤动、心房扑动和室上性心动过速的转复,抑制室性早搏和室性心动过速。但据6项心房颤动安慰剂对照试验的综合分析,以奎尼丁治疗的病人死亡率增加幅度虽不大,但确有统计学意义。这个结果与 CAST 报道也是相似的,因此在取得确切前瞻性研究结果前,应该认为是可信的。

临床药物学 硫酸奎尼丁通常虽是6小时一次,但其消除半衰期则自3~19小时不等。口服生物利用度约70%。奎尼丁灭活及清除为肝代谢(50%~90%)和肾排出(10%~30%)。几种活性代谢物的产生也有个体差异。

剂量和用法 奎尼丁现有硫酸、葡萄糖酸和多聚半乳糖醛酸等形式,奎尼丁含量分别为83%,62%,60%。硫酸奎尼丁常用有效量为800~2400 mg/d,一次性最大推荐量为600 mg。其他形式的剂量,应按奎尼丁含量调整。老年病人剂量常较低,因其清除和分布容积都较低。由于半衰期自3~19小时不等,故剂量2~4日即应调整一次,以防意外积累。血浆治疗量范围,以奎尼丁与其代谢物分别测计的方法测得为0.7~5.5 μg/mL。奎尼丁静脉注射可能有害,故罕有应用。

肝、肾病者初用量亦无需调整,但肝衰竭蛋白结合度低的病人,血浆总浓度低于一般亦可致中毒。奎尼丁清除快的病人,常为其他药物对肝代谢的诱导所致,剂量可能要用到600 mg 6小时一次。

先天性长 QT 间期综合征、血钾减低及有扭转型室性心动过速史的病人,不应选用奎尼丁治疗,因可使扭转型室性心动过速发生风险增加。对心衰病人,奎尼丁有促心律失常作用,促使洋地黄中毒;奎尼丁剂量探索应由较小剂量开始。同时应用的任何强心苷(cardiac glycoside),都应减量,并予监护,钾水平应保持在4 mEq/L以上。

奎尼丁的直接负性肌力作用,常被其扩血管效应所抵消,故心室功能不佳及心衰病人口服奎尼丁血流动力学上常能充分耐受,但心衰病人在心动过缓和血清镁、钾水平低的情况下,奎尼丁诱发扭转型室性心动过速的风险是增高的。

不良反应 常用量甚至较低剂量即可能使 QT 间期明显延长,扭转型室性心动过速风险也明显增加,奎尼丁性猝死和晕厥可能即缘于此;多达5%~10%病人可在奎尼丁治疗最初数日发生晕厥。发生扭转型室性心动过速的病人,起搏或异丙肾上腺治疗常甚有效。还有推荐硫酸镁注射为起始治疗的,但目前尚未见到对照试验的资料。

由于奎尼丁是通过 α 肾上腺素能受体阻滞而使血管舒张的,故可发生低血压,特别是同时接受硝酸盐或其他扩血管剂的。其他不良反应有腹泻、呕吐和耳鸣,血小板减少亦偶见;原有传导系统病变者,可能发生传导阻滞。因心房扑动而接受奎尼丁治疗的病人,如未先经洋地黄作用造成房室结传导阻滞,将因房室传导突然增加和奎尼丁的抗胆碱能作用而使心室率大为增加。

药物相互作用 奎尼丁代谢可被西咪替丁抑制,苯妥英、苯巴比妥和利福平则能诱导之。同时接受奎尼丁和地高辛治疗的病人,约20%~40%发生临床地高辛中毒。奎尼丁对异喹胍(debrisoquine)代谢特需的肝细胞色素 P-450(CYP2D6)为强烈抑制剂,但它不是由这种特异性 P-450 同工酶代谢的。

普罗帕酮

临床应用 普罗帕酮(propafenone, Rythmol)(ⅠC类)在总体疗效上和对多种心律失常包括室上性心律失常病人,都与其他抗心律失常药相似。

临床药物学 本品结构与普萘洛尔明显相似,临床上也能产生明显的 β 肾上腺素能受体拮抗作用。像美西律和氟卡尼一样,缺乏 CYP2D6 的病人,对本品清除亦极慢,小剂量即对 β 受体有明显拮抗作用。

剂量和应用 有效剂量为每日300~900 mg,分2~4次给予。普罗帕酮剂量调整至少要间隔3天以上,因为代谢不力者对母药清除甚慢,而代谢活跃者代谢物积累甚慢。与很多抗抑郁剂和精神抑制剂都有相互作用。奎尼丁可使普罗帕酮浓度增高。普罗帕酮不应与 β 受体阻滞剂合用。肝病患者剂量应减少70%~80%。

氟卡尼

临床应用 氟卡尼(flecainide,Tambocor)(ⅠC类)对多种室性和室上性心动过速的抑制皆极有效。由于发现对缺血性心脏病者可使死亡率增加,因此本品治疗室上性心律失常,一般只限用于已知无冠心病的患者。又因本品的负性肌力作用,故其应用也只能限于心室功能保持中度以上的病人。

临床药物学 氟卡尼大多以 CYP2D6 酶在肝内代谢,产生的化合物无药学活性。但本品还有相当部分由肾清除,因此缺乏该酶一般对其药代动力学影响甚微,除非肾功能亦有障碍。

剂量和应用 室上性心动过速病人,始量应为 50 mg 12 小时一次;3 ~4 日后,根据临床情况,可调整至 100 ~150 mg 12 小时一次。由于肾衰竭的白人中 7% 无 CYP2D6 酶,而氟卡尼一般是由代谢和肾排出两条途径清除,故一切肾衰竭者用药剂量都应很小,调试剂量亦须极为审慎。

不良反应 即使按推荐量用药,氟卡尼亦可诱导心律失常事件,特别是严重心脏病者。大多数病人应用氟卡尼后,都能检测到左室功能减低;原有窦房结功能失常者,窦房结活性亦可受到抑制。体表心电图上可见 QRS 及 PR 间期延长。氟卡尼提高起搏阈达 200%,故依赖起搏器的病人务须慎用。安装除颤器的病人亦须注意,因本品亦可使电除颤阈提高。

药物相互作用 西咪替丁可使氟卡尼清除减低,半衰期延长。地高辛、普萘洛尔和胺碘酮可使氟卡尼水平提高。

β 受体拮抗剂

β 受体拮抗剂(β-receptor antagonists)(β 受体阻滞剂)一般认为是在 β 受体处阻断肾上腺素能激动剂的一类作用大致相当的药物。遗憾的是,对它们作为抗心律失常药的等效评估和测定它们可能发挥同等功效所需的剂量,都还很少见到切实的比较研究。一般认为与交感性刺激过度(如嗜铬细胞瘤)有关心律失常,以及与运动或急性心肌梗死伴随的心律失常,这类药物治疗有效。据认为,β 受体阻滞剂的抗心律失常功效是由于两方面作用,即对突触后心脏受体的阻滞作用和"膜稳定作用"(membrane stabilizing activity)。体外试验直接膜效应可使动作电位时间缩短,但所需浓度则远高于临床能达到的水平。本类药物中,有几种还须注意可能增强或影响其疗效的其他附属作用。如索他洛尔的Ⅲ类作用(钾通道阻滞)能增强其抗心律失常效能,而吲哚洛尔(pindolol)固有的拟交感作用,则可能影响其抗心律失常功效。一般认为像普萘洛尔、阿替洛尔(atenolol)和美托洛尔之类 β 受体阻滞剂,对室上性心律失常如房室折返、心房颤动、心房扑动等有效。超短效 β 受体阻滞剂艾司洛尔(esmolol)半衰期仅 9 分钟,可用于短期减低心房颤动时的心室回应,如手术后病人。很多先天性长 QT 间期综合征病人的危及生命的心律失常,β 受体阻滞剂亦有预防功效,特别是对那些有肾上腺素能刺激症状的病人,收效尤佳。

虽然一般认为 β 受体阻滞剂对持续性室性心动过速无效甚至应予禁忌,实际上用于预防室上性心动过速复发常能收效,特别是与其他抗心律失常药合用时。在抑制室性早搏上一般虽非很有功效,但却能减轻令人困扰的心慌症状,更重要的是对曾有心肌梗死者,能减低其伴随的猝死风险。

治疗心律失常所需 β 受体阻滞剂量,一般与治疗高血压、心绞痛时相似。有些病人抑制室性心律失常须用更大剂量(相当于普萘洛尔 >320 mg/d),但这样的剂量发生疲劳的也较多,还可能引起严重抑郁。

溴苄铵①

临床应用 溴苄铵(bretylium,Bretylol)(Ⅲ类)对室性心动过速和心室颤动的急性治疗有效。由于本品通过自主神经系统,能产生复杂的间接作用,因此只宜用于利多卡因治疗未能收效的病人。溴苄铵几皆以原形由尿排出,清除率与肌酐清除率至为平行。

剂量和应用 心脏急症期间,常用静脉注射量为 5 mg/kg,通过中心静脉输注管道迅速注入,急性程度较差的情况时,可以同样剂量负荷性输注 10 ~20 分钟,以减轻恶性呕吐。如心律失常未终止,20 分钟后应再重复负荷量。维持量为 1 ~4 mg;具体输注量可视病人身材大小和肾功能酌定。溴苄铵治疗期间,应注意监护心率和血压,特别是在输注最初数小时中。肾功能障碍病人,溴苄铵清除减低,半衰期延长,故维

①本版无溴苄铵,疑系脱漏而非有意删节,因该药仍在应用,并已收入本章图 62-1。故仍按第 21 版保留。

——译者

持输注应减至最低有效量。

不良反应 快速静脉注射时,很多病人发生恶心呕吐。室性心律失常可能加重,但由此更多导致心律转复。容量不足和有固定性瓣膜梗阻的病人,可因末梢血管阻力减低而发生低血压及相关症状。

索他洛尔

临床应用和药物学 索他洛尔(sotalol,Betapace)阻断β受体,可使QT间期和心肌不应期延长。这种独特的联合作用,使得本品能抑制多种室上性和室性心律失常,但对心肌梗死后的室性心律失常,则可使病情的稳定性更差。

用药后2.5~4小时到达血浆高峰浓度。本品以原形由尿排出,半衰期约12小时。

剂量和应用 推荐始量为80 mg 12小时一次。肾功能相对正常者,可于2~3日到达稳态。如未收效而QT间期<500毫秒者,可增至160 mg每日2次,必要时还可用到240 mg每日2次。

由于本品主要以原形由尿排出,故如肌酐清除率为30~60 mL/min,给药间隔应为24小时,如为10~30 mL/min,应每36~48小时一次。由于本品治疗可使扭转型室性心动过速和心衰的发生风险增加,故心排出量减低的病人,应减低剂量,加强监护。

不良反应 索他洛尔治疗主要令人关切的是扭转型心动过速的发生,总发生率约为2%。妇女、心衰病人和有持续性室性心动过速史者更易发生(7%)。注意筛检诱发因素如心动过缓、QT间期原已延长和血钾减低等;精心调控剂量,自160 mg/d开始缓渐增量;以及注意QT间期延长情况,最大延长幅度控制在550毫秒以下等,可使扭转型室性心动过速的发生减少。新发心衰和心衰加剧者,仅约3%。β受体阻断剂的其他典型副作用,亦属可能。

药物相互作用 索他洛尔与其他可使复极化延长的药物合用,可使扭转型心动过速的发生风险增加。但未发现与本品的药代动力学方面相互作用。

胺碘酮

临床应用 虽然美国食品与药品管理局(FDA)只批准胺碘酮(amiodarone,Cordarone)用于现有其他疗法治疗无效的危及生命的室性心律失常,但大量试验报道指出:本品对心房颤动、房室结折返心动过速和Wolf-Parkinson-White综合征有关心动过速的转复和减慢亦有功效。胺碘酮限制使用,是由于以下一些原因:可能发生致死性并发症已确认无疑;作用起始时间不一,甚难肯定;还有多种危险的药物相互作用。曾有心肌梗死或心衰病人口服胺碘酮的大量临床试验证明:所得结果要么是阴性,要么是可使猝死(不是总死亡率)减低。与IC类药物不同,胺碘酮并不使死亡率增加,对某些病人群体可能还稍具裨益。本品静脉注射,可用于危及生命的复发性室性心动过速或纤颤,主要副作用是低血压。院外有过心搏停止的病人,胺碘酮能使幸存到住院的人数增多,但对出院时间无何作用。

临床药物学 胺碘酮由消化道缓慢吸收,生物利用度差异达4倍。在体内大量代谢为其脱乙基代谢物(DEA),以原形由尿排出者甚微或无。DEA的抗心律失常效能与胺碘酮同或犹胜之,慢性治疗期间,DEA浓度约为胺碘酮的0.4~2.0倍。静脉注射后由血管测得的半衰期为4.8~68.2小时。由于药物不断从脂肪和肌肉组织释出,进行缓慢再分布,使其在血浆中的清除过程甚慢,且相差极为悬殊,稳态时半衰期13~103日。

剂量和应用 如不用负荷量,胺碘酮须经数周甚至数月时间,才能产生抗心律失常作用。大剂量静脉注射或口服负荷量,能加速治疗功效的出现。大量临床试验所用负荷量为每日600~800 mg共14日,常用持续量为每日200~600 mg,由于不良反应严重,故应采用最低有效量。室上性心律失常病人的有效量,可能比室性心律失常者低。

静脉注射时,药厂推荐的最初24小时3期输注方案是:150 mg 10分钟注入,以后6小时注入360 mg,再继以0.5 mg/min。此后可按此速率继续输注,但应对血浆浓度进行监护。如室性心动过速或纤颤还在复发,或在逐步抽减输注量时心律失常又告复发,可以10分钟时间再输注150 mg。对已无脉搏的室性心动过速及心室颤动病人,应以本品300 mg溶于生理盐水或葡萄糖20~30 mL中迅速注入,以后必要时再给150 mg。

有效口服治疗时,胺碘酮浓度一般在1~2 μg/mL。治疗期间DEA积累的浓度亦与此不相上下,可能也会起到抗心律失常作用,但尚未证实。血浆浓度监护意义不大,但胺碘酮水平长期超逾3~4 μg/mL,不良反应发生更多。

不良反应 胺碘酮静注剂量超逾5 mg/kg时,可使心肌收缩性能和末梢血管阻力减低,有些病人可能

发生严重低血压。但这可能是由于稀释剂聚山梨酯80(polysorbate 80)的作用,因为口服常用量是使心肌收缩性能提高的。

胺碘酮安全性众说不一。早期报道和近来完成的一些试验发现患者对本品耐受殊佳,但美国经验则认为耐受不良者发生率极高,有时是致死性反应。

最严重的不良反应是致死性间质性肺炎,原有肺病者可能更为常见。监护至关紧要,因为及早发现肺炎,尚可恢复。每3个月拍摄一份胸片可能有用,但系列肺功能测试则无何价值。约4%病人发现甲状腺功能亢进或减退。长期治疗期间,角膜几乎都会有微量沉积物聚集,可能发展到干扰视力。有些白人患者皮肤裸露区出现青灰或微蓝色改变。30%以上病人血清肝酶水平异常增高,发展至黄疸和肝硬化者亦有报道。

药物相互作用 胺碘酮干扰很多药物的清除,如地高辛、华法林、奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺、美西律、普罗帕酮等。还有很多药物的清除,可能也会受到胺碘酮的影响,应探索最低有效量。

伊布利特

临床应用 伊布利特(ibutilide;Contert)是Ⅲ类药物,用于快速转复新近发生的心房颤动或扑动。对其他心律失常和历时已久(>90日)的心房颤动与扑动尚未试用。血钾、血镁减低以及基线QTc>440毫秒的病人,不可选用本品。对照研究证明:以本品1 mg继以0.5或1 mg治疗的病人,约44%的心律失常在用药5~88分钟时终止,约20%初次输注有效的病人和约25%初次输注未效的病人,再次输注可望收效。还可用于提高心脏电复律的成功率。

临床药物学 本品目前还只有静脉注射制品。以10分钟注入,即以多指数形态迅速分布,临床有关成分的半衰期2~12小时(均值6小时)。清除主要通过肝氧化代谢,系统性清除迅速。由于尚未作过正规的药物相互作用研究,因此对哪些酶可能与其清除有关,尚难预计。

剂量和应用 体重60 kg以上病人,推荐量为1 mg;体重不到60 kg的,剂量0.01 mg/kg 10分钟注入。首剂注完10分钟后,如心律失常仍未转复,应以同量再给1剂。

不良反应 最严重的不良反应是扭转型室性心动过速,约见于1.7%病例。女性病人以及心室功能减低、电解质紊乱者,发生较多。

多非利特

临床应用 多非利特(dofetilide,Tikosym)口服对矫治心房颤动作用有限,但对心房扑动的转复作用较大。本品在转复后保持窦性心律上似更实用。

临床药物学 多非利特口服后吸收完全,生物利用率75%~100%。肾、肝二途清除,较不一致。口服清除半衰期约8~10小时。女子清除率约低12%~18%。

本品主要由CYP3A4族代谢,并与红霉素及酮康唑类药物相互作用而使多非利特水平增高,可能达到中毒水平。静脉注射后,高峰浓度到对QT间期的高峰作用出现约滞后9分钟。

剂量和应用 动用本品只限于能证明自己参加过教育课程的医师,推荐剂量为500 μg每日2次。QTc延长>500毫秒或比基线>15%的病人应减量。肾病患者亦应减量或不用。

不良反应 临床试验,服用本品病人中,约3%发生扭转型室性心动过速,据室上性心律失常随机试验,接受多非利特1346例汇总分析和677例安慰剂对照,未发现有使死亡率明显增加的现象(校正有害率1:1)。

药物相互作用 同时应用酮康唑、维拉帕米、甲地孕酮(megestrol)、西咪替丁、丙氯拉嗪(prochlorperazine)和氯噻嗪(hydrochlorothiazide),特别是肾功能减低的病人,多非利特血浆浓度增高。

钙通道阻滞剂

维拉帕米(verapamil)和地尔硫䓬(diltiazem)可用于室上性心动过速的治疗,心房颤动和扑动病人,可用以减慢心室率,还可防治房室结折返性心动过速。地尔硫䓬静脉注射,能暂时控制心房颤动和扑动时的快速心室率。但临床对照研究:地尔硫䓬恢复窦性心律作用,并不比安慰剂大。钙通道阻滞剂用于急性治疗时的剂量是:维拉帕米2.5~5 mg静脉注射,2~4分钟注入,10~15分钟后必要时再予5~10 mg,最大总量20 mg;地尔硫䓬静脉突击量为0.25 mg/kg(约20 mg)2分钟注入,必要时再予1剂(0.35 mg/kg),或以5~10 mg/h持续输注,最大剂量15 mg/h,最长输注时间24小时。

腺苷

临床应用和药物学　腺苷(adenosine, Adenocard)因能直接减低房室结传导速度,故对涉及房室结折返机制引起的阵发性室上性心动过速,急性转复至为有效。由于本品对房室结的瞬间而相对选择性作用,可用于宽或窄复波心动过速的诊断。但由于不良反应的风险,最好还是先作出正确诊断再行用药。

快速静脉注入后,消除半衰期估计为1.5～10秒。腺苷在血浆和细胞中迅速代谢,形成肌苷(inosine)和一磷酸腺苷(AMP)。由中心静脉注入时,最大药物学效果在10～20秒钟内出现。

剂量和应用　腺苷应由静脉注入近端管道部位,并以盐水迅速冲洗。成人始量6 mg,1～2秒注入。如心律失常仍然存在,1～2分钟后,再注12 mg。另一方案是始量50 μg/kg,以50 μg/kg增加,直至阵发性室上性心动过速终止或副作用难以耐受,或已用达极量0.3 mg/kg。

不良反应　病窦综合征及二或三度心脏传导阻滞病人禁用腺苷,除非已装有人工起搏器。由于腺苷清除迅速,故副作用如颜面潮红、呼吸困难、胸部压迫感等,不到60秒钟即可消失。其他较少见的副作用如恶心、头昏、头痛、出汗、心悸、低血压、视力模糊等。

药物相互作用　丙吡胺预处理可使腺苷功效增强,可能是由于对细胞摄取的抑制。卡马西平(carbamazepine)亦可使腺苷作用增强。咖啡因和茶碱则可拮抗腺苷作用。

推荐阅读

Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: A meta-analysis. J Am Coll Cavdiol, 2003, 41: 255-262.
对新发心房颤动,胺碘酮转复作用优于安慰剂而与ⅠC类药物相似。

Haverkamp W, Breothardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res, 2000, 47: 219-233.
非抗心律失常药潜含的QT间期延长和致心律失常作用,有关作用机制、发现、临床表现及上市后监测结果和意义的综述。

Roden DM. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. Cardiovasc Res, 2001, 50: 224-231.
药物遗传学和药物诱发的心律失常,指出后者的原因是多方面的。

Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, et al. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrul cycle. JAMA, 2001, 285: 1322-1326.
月经周期上半期由药物诱导的QT间期延长。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,严丽洁,陈春英 校)

第 63 章

动脉高血压

Ronald Victor

定义

群体中血压为正态分布(normal distribution),但与此相关的心脏病和卒中风险则是随着血压的增高而曲线攀升,看不到任何明显断点(图 63-1)。因此区分正常血压与高血压是人为的,高血压的定义也在变动中。最初认为收缩期血压为 100 加个人年龄,只有血压比这更高时才需治疗。这个算式是根据一种错误观念提出的,即血压随着年龄的增加而不断增高是必须的,这样才能保证血流通过已发生粥样硬化的动脉,因此称为"**原发性高血压**"(essential hypertension),原文"essential"即有"必要"甚至"必不可少"的寓意。以后把**成人高血压**(hypertension in adults)重新界定为血压 >165/95 mmHg 以上,而无论年龄如何,因为血压超逾上限,发生卒中和心肌梗死的风险即比血压 <120 mmHg 时约高出一倍。但是现在根据随机性临床药物试验结果,已把高血压界定为≥140/90 mmHg,因为超过此水平治疗获益似已超逾相关风险。现在把**高血压前期**(prehypertension)界定为血压 130~139/80~89 mmHg。因为血压在此范围内的人,今后发展为高血压的约比血压较低者多出一倍。

流行病学

在成年人口中约 1/4(美国约 5000 万,全世界约 10 亿)患有动脉高血压,这是他们最常见的就医原因,也是被认定为多种疾病的可治性危险因素,包括卒中(第 439 章,第 440 章),心肌梗死(第 68 章,第 69 章),心衰(第 53 章,第 56 章),末梢血管病(第 78 章),主动脉夹层形成(第 75 章),慢性肾衰竭(第 117 章)等。虽然都已认识到并已由不容置疑的科学证据证明:治疗高血压可使相关发病率和死亡率大为减低,但在所有国家中,高血压患者大多仍未获治疗或治疗不佳。包括那些卫生保健工作先进的国家(图 63-2)。高血压治疗不足是过去十年来某些不幸事件的主要因素,包括卒中、心衰和肾衰竭发生率增高而冠心病死亡率则仍保持稳定。

衰老和脉压

病人常会问到:收缩压和舒张压哪个更重要:答案要按病人年龄而定。在工业化社会,收缩压是随年龄增长而不断增加的,因此一个人只要活得够长,几乎都会发生收缩期高血压。但是这种与年龄相关的

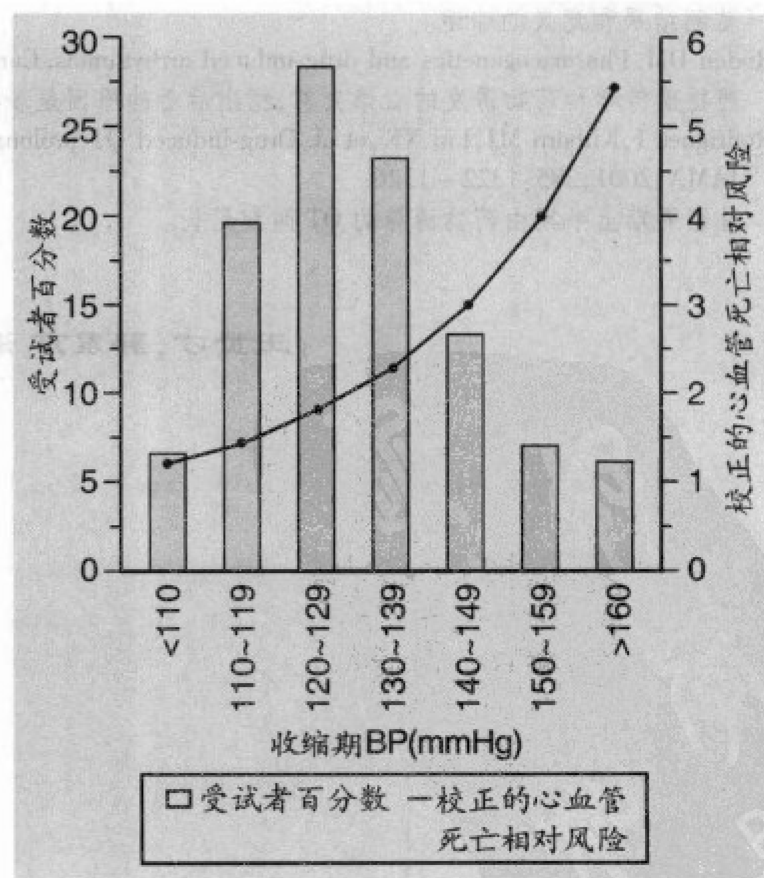


图 63-1 男子收缩期血压(BP)与校正的心血管病死亡率的相对风险,用于多危险因素干预试验(MRFIT)和筛检。(由 National High Pressure Education Program Working Group. Arch Intern Med,1993,153:186-208.)

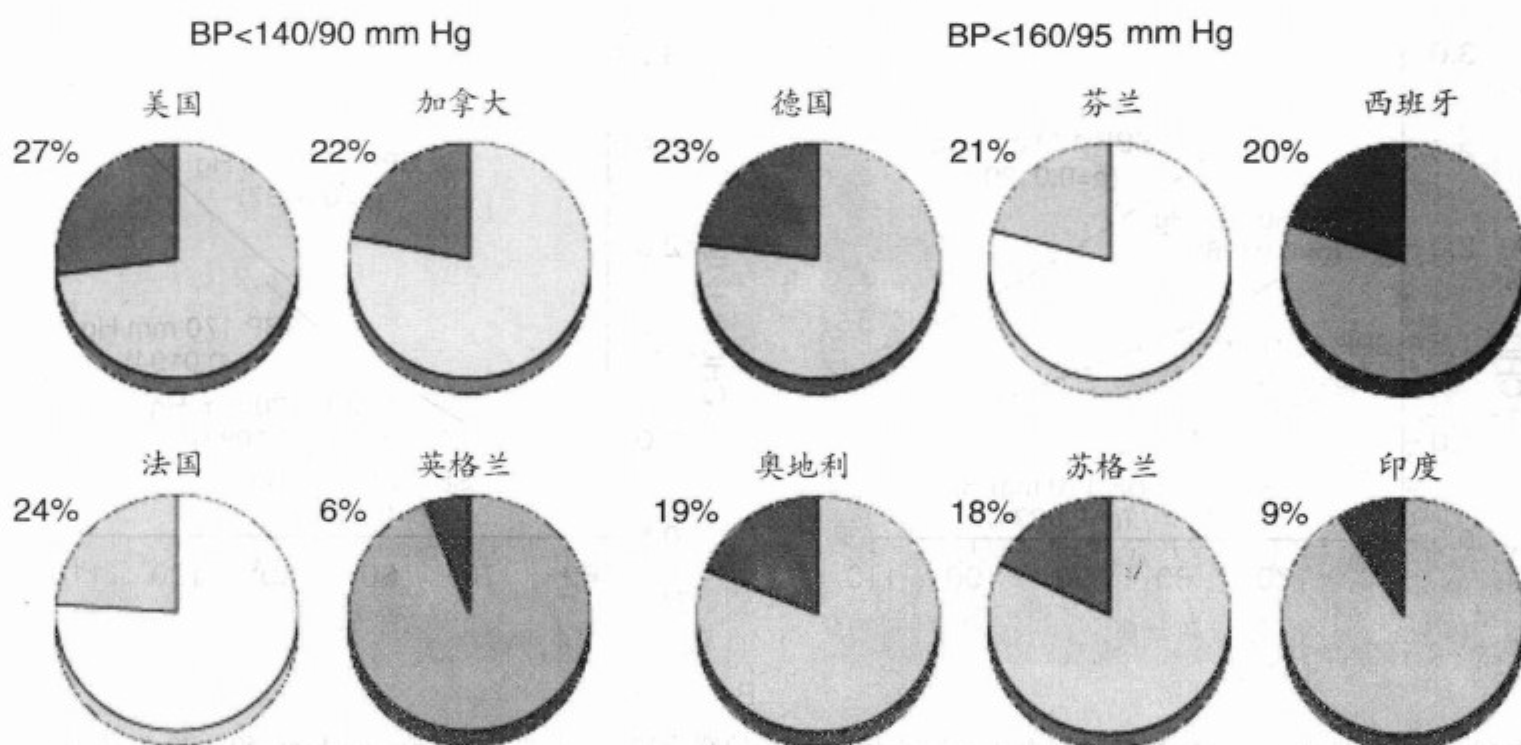


图 63-2 不同国家中经过治疗血压控制在 140/90 mmHg 或 160/95 mmHg 以下的高血压病人百分数。(由 Laragh J. Laragragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Am J Hyppertens, 2001, 14:84 – 86. 获准引自 Mancia G, Grassi G. Rationale for the use of a fixed dose combination in the treatment of hypertension. Eur Heart J, 1999, 1〈Suppl L〉: L14-L19.)

血压增长,并非人类生物学的必然特征,因为在工业化程度较差的社会,热量和盐摄入低,血压一直保持较低,不随年龄而增长。工业化国家 50 岁前舒张压都在增长,此后则趋减低,故脉压(pulse pressure)(收缩压 – 舒张压)迅速增高(图 63-3)。

青年人和老年人高血压,潜含的血流动力学缺陷是不同的。50 岁前发生高血压的人,**收缩压和舒张压都增高**;收缩压 > 140 mmHg,舒张压 > 90 mmHg。发生冠心病和卒中的风险,是随收缩压或舒张压的增高而曲线增高的。主要血流动力学缺陷是阻力小动脉层面的血管收缩。与此相反,50 岁以后发生高血压的人,是孤立性**收缩期高血压**(systolic hypertension):收缩压 > 140 mmHg,但舒张压仍在 90 mmHg 以下。这些老年病人的心血管风险是随收缩压增高而曲线增长的,但与舒张压则是反相关性:血压 170/70 mmHg 的人,发生冠心病的风险是血压 170/110 mmHg者的一倍(图 63-4)。

孤立性收缩期高血压时,主要血流动力学缺陷是大管道动脉扩张度(distensibility)减低。这是由于主动脉弹力层中弹性蛋白(elastin)为胶原和纤维组织所取代,这是一个与年龄相关的过程,动脉硬化和高血压能加速其发生。孤立性收缩期高血压的心血管风险与以下情况相关:搏动性,每次心动周期对血管的反复冲击,以及动脉搏动波从周围的更快恢复(二者都能使收缩期高血压更为加剧)。这些情况对病人和医生的重要性在于:原先临床更强调舒张期血压的观念是错误的。美国未被控制的高血压,主要就是那些孤立性收缩期高血压病人,由于人们一直还在关注舒张压的降低,害怕对老年人降压过度,加之现有药物使收缩压降至正常的难度也较大,因此这个问题现在仍旧存在。

性别和种族

50 岁前,女子的高血压患病率(prevalence)比男子低,提示雌激素(estrogen)对此有保护作用。绝经

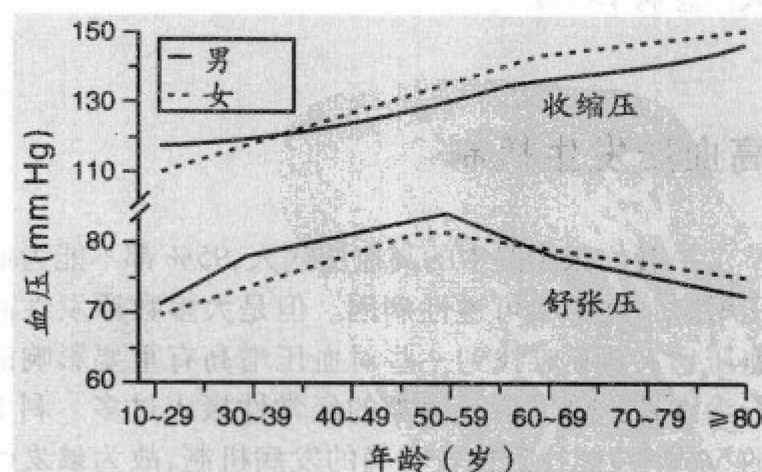


图 63-3 美国收缩/舒张期血压与年龄相关的改变。(由 Burt V, Whelton P, Rocelle EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U. S. adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1991. Hypertension, 1995, 25:305 – 313.)

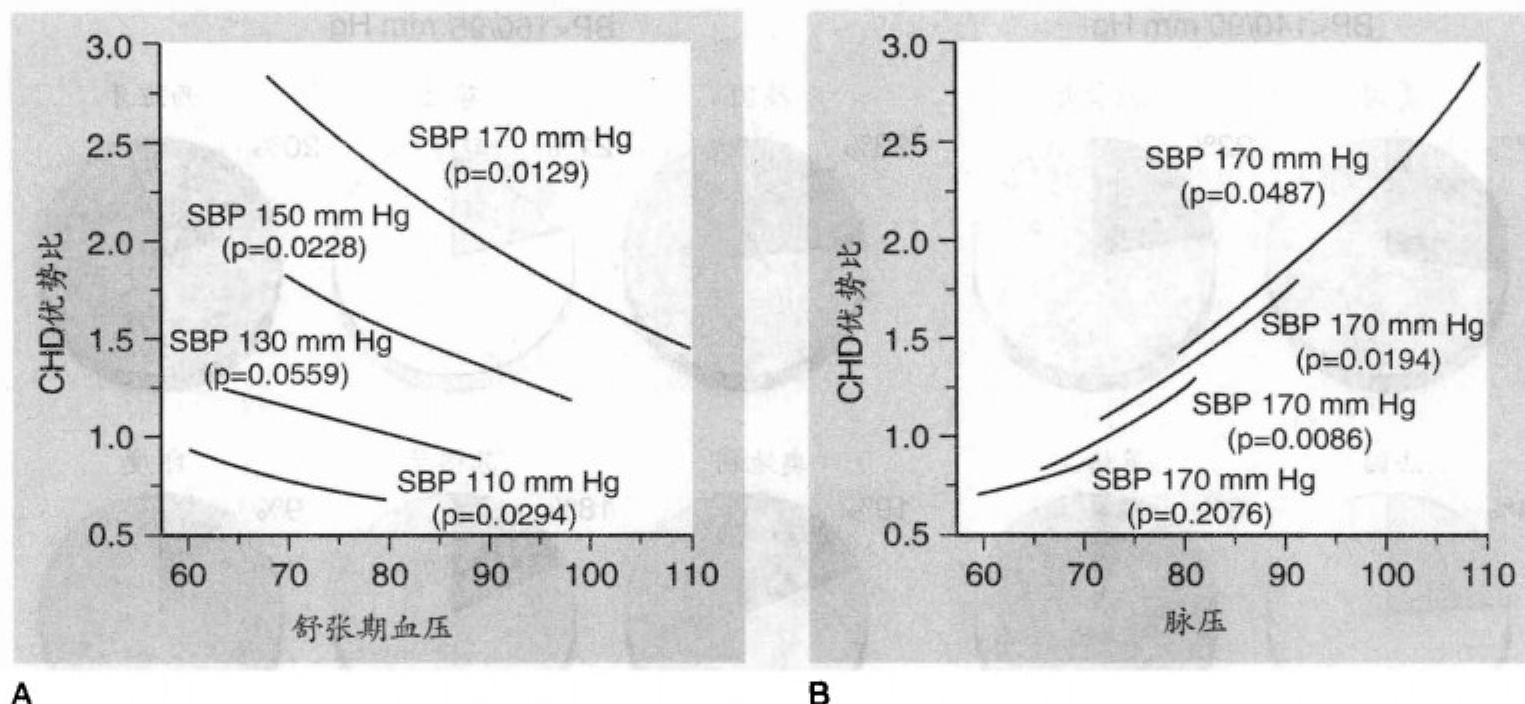


图 63-4 收缩期血压(SBP)和舒张期血压对冠心病(CHD)的联合影响(弗雷明汉〈Framingham〉50～79 岁队列)(A)。SBP 110～170 mmHg 时,CHD 风险与舒张压为反相关性。SBP 与脉压的联合影响(B)。SBP 在 110～170 mmHg 水平时,CHD 风险随脉压(PP)增高而增加。(由 Franklin S, Khan SA, Wong DH, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? Circulation, 1999, 100:354－360.)

后高血压患病率迅速增长,超逾男子。

美国国内高血压患病率种族差异很大,以美国黑人的患病率最高。美国黑人成年人中,每 3 人中即有 1 人患高血压,而白人及墨西哥裔成人中是 4～5 人中 1 例。在所有种群中,黑人不但患病率最高,而且起病年龄也较低,故靶器官损害也更多,导致大量和永久性病废及死亡。在“波加路沙心脏研究”(Bogalusa Heart Study)中,即已发现黑人小学生血压比白人小学生高,估计是基因与环境相互作用的结果,因为生活在非洲的黑人高血压患病率低,而非裔加勒比人的患病率中度。

高血压发生机制

一般临床实践中的高血压病人,95%都不能为血压增高找到单项可逆性病因。但是大多数原发性高血压病人都不难找到一些对血压增高有重要影响的行为因素:热量、盐和酒类的经常性摄入过多。剩下的 5%则是能找到比较明确的发病机制,故为**继发性高血压**(secondary hypertension)。从脏器系统水平来说,高血压可能是通过功能增加的途径获得的,即促使血管收缩和肾脏对盐和水分的潴留,也可能是由功能丧失的途径引起,即促使血管舒张和肾脏对盐与水分的排出,还可能是两种途径的影响都有。

决定人类血压改变的行为因素

对血压最重要的行为决定因素是膳食中热量与盐的摄入量。所有群体研究都表明:高血压患病率是随体重指数(body mass index)而线性增加的。由于工业化国家肥胖发生率迅速增长,在美国已经达到流行程度,人们对常与高血压伴随的代谢综合征也给予越来越多的关注。这里代谢综合征(metabolic syndrome)是指常与高血压并发的腹部(“男子型”)肥胖症(abdominal〈male-pattern〉adiposity)、胰岛素抵抗和包括血浆甘油三酯与低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平增高的血脂异常改变等。虽然这方面的因果关系尚须澄清,但这些代谢改变可使心血管风险大为增加,则是不争的事实。在“弗雷明汉心脏研究”(FHS)中,约 50%～60%高血压新病例是与肥胖有关。体重增加何以引起高血压,此中机制仍未尽悉,但有大量证据显示血浆容量扩张和交感神经活动亢进。后者估计意在燃烧脂肪,但却要为此付出末梢血管收缩、肾脏盐与水分潴留和高血压的代价。有些肥胖者,睡眠性呼吸暂停(第 96 章)也是发生高血压的重要原因。反复动脉去饱和(arterial desaturation)可使颈动脉体化学感受器致敏,而使交感神经功能持续亢进。

膳食钠摄入是人类高血压的另一关键性行为决定因素。流行病学、临床和实验资料都强烈印证这种

相关性。在世界各地52个地区的国际盐研究中,年届三旬的成人高血压发生风险,与膳食中钠摄入量为密切相关的线性关系。减低膳食钠摄入量和利尿剂,已证明是原发性高血压的有效治疗。但是由血压正常者和高血压者也已发现:他们对膳食中钠负荷和钠限制的血压反应,个体差异很大。这种差异也使人们对"盐发病说"存疑,而认为是对遗传基础的证明。

人类血压差异的遗传决定因素

高血压的家族性聚集趋势,说明遗传成分的重要作用。家族内部的血压一致性(concordance)高于无亲缘关系的个体,单卵双胎高于异卵双胎,同一家族中,生物学子女高于领养子女。家族中高血压的聚集,约70%是由于共同基因作用而不是由于共同的生活环境。因此高血压可以看作是人类基因组与现代社会相互作用的调适不良(maladaptive)现象。但有关一般群体中血压差异的遗传决定因素,所知甚少。有关序列变异(sequence variation)数、特异性位点以及它们单独和共同效应等,都还是臆测性的。

与此相反,一些罕见类型的人类高血压和低血压作为孟德尔性状遗传的分子机制,则已通过令人眼花缭乱的遗传学研究而得以阐明。已从引起孟德尔型高血压的8个基因和引起孟德尔型低血压的9个基因中鉴定到突变。他们的发生机制都涉及到肾脏对盐与水分的处置,从而有力地说明了肾素-血管紧张素-醛固酮系统在人类血压调节中的重要作用。孟德尔型高血压加在一起,在美国5000万高血压病例中也只占很小一部分。孟德尔低血压和高血压性状是人类差异的极端表现,关键问题是:在这17个基因中任何一个的较轻突变,会不会单独或共同构成对生活环境的高血压效应的抗拒或敏感性。

临床表现

高血压号称"无声杀手",是一种无症状期延续很长的慢性病,如未发现或未治疗,就会悄悄损害心脏、脑和肾。轻至中度高血压虽常有头痛(第428章),但头痛发作与动态血压波动并无相关性,而是引起人们对自己病情的关注。

高血压的初步检查

高血压的初步检查应注意以下3项目标:(1)血压分期;(2)总体心血管风险评估;(3)找到提示高血压潜在病因的线索,以便深入检查。完成以上目标所需临床初步资料,可由**完整病史和体检,常规血、尿检查和静息12导联心电图**得到。有些病例可由动态血压监测和超声心动图获得更多资料,从而在血压对心血管系统的时间-积分负荷(time-integral burden)上得到更多了解。

目标1:精确测定血压

门诊血压

由于24小时中血压正常差异很大,测定血压不能只限一次,而要取得多次读数,才能清晰反映一个人的"日常"血压情况。正因为如此,所以**绝对不能根据一次测得的血压增高而诊断为高血压。**

为减少测定读数的差异,应在病人坐好休息5分钟后至少测定2次,注意背部须有支持,手臂置于心脏水平。气袖对手臂不能过小,抽烟和咖啡至少应停止30分钟。超重成人大多需用成人大号气袖。老人常有听诊间隙(auscultatory gap),为防止对收缩压评估过低,应先由桡动脉触诊评估收缩压,再把气袖充气至比桡动脉搏动消失处高出约20 mmHg的水平,再以每秒3~5 mmHg速度放气。应在站立5分钟后测定两臂血压,以排除明显体位性血压下降,这对老人和糖尿病及其他可能诱导自主神经功能障碍的病变(如Parkinson病)患者尤为重要。

血压分期

血压分期可根据两次以上门诊测得的两次以上血压读数的平均值,分为正常、高血压前期和高血压。如果收缩压和舒张压在不同分期,应从高取定(表63-1)。

对血压在130~139/80~89 mmHg范围的人,列为**高血压前期**(prehypertension),以反映发展为高血

表63-1

门诊血压分期

血压分期	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
正常	<120	<80
高血压前期	120~129	80~89
1期高血压	140~159	90~99
2期高血压	≥160	≥100

由 Chobanian A, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA, 2003, 289:2560-2572.

压的风险增加。这些人间隔多久随访一次为宜,应根据初次检查时测得的血压增高程度而定,但至少应每年随访一次,1 期高血压病人应每 2 月随访一次,2 期高血压病人应根据病人的总体临床情况,每月随诊一次,或随诊更频。

在家和动态血压监测

由于看医生带来的焦虑,在门诊测得的血压常比在家测得的要高。在家自行监测血压,可使病人积极投入自身保健工作,也为医生提供更好的日常血压情况,以利诊断和治疗,但在门诊需注意对器材的准确性作好校正。还要告诉病人:放松时和应激时都要记录血压,不过即使如此,记录仍未必准确。

动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring)是对心血管系统时间积分负荷的最佳测定方法。它比门诊测定的读数更能反映靶器官损害情况如左室肥厚(LVH)等。现在推出的动态血压监测正常值是白天血压 < 135/85 mmHg,夜间 < 120/70 mmHg,24 小时血压 < 130/80 mmHg。

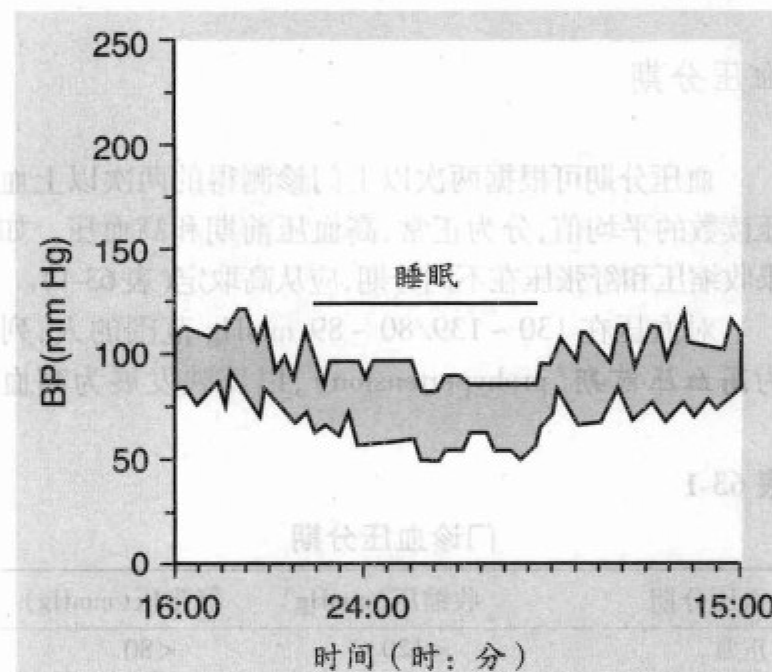
门诊测得血压增高的病人,约 30% 在家测得的血压是正常的。如果白天动态血压监测值完全正常,而在门诊测得的血压都是增高的,则应认为是"只限门诊"或"白大衣"高血压,可能与在门诊测定血压时,肾上腺素能反应过激有关。有一项研究发现:这些被严格界定为"白大衣高血压"(white coat hypertension)的人,5 年死亡率与在门诊测得血压正常的人无何不同。但是横断面资料则提示白大衣高血压未必如此良性。如超声心动图发现白大衣高血压者的左室质量虽未达到持续高血压者那样的水平,但仍高于门诊测压正常的人。因此现在主张对白大衣高血压者每 6 月随访一次,因为他们有可能发展为持续性高血压。

在门诊持续测得血压增高的病人中,约 30% 动态监测证明高血压已充分控制甚至控制过头,从而消除了治疗过度问题。还有些病人门诊测得的血压对动态血压监测来说失之偏低,也许是由于白天工作或家中应激、大量抽烟及其他肾上腺素能刺激所致交感神经活动亢进的情况,在他们来到门诊前都已停止。如被证实,亦可防止对这种被掩盖的高血压治疗不足。

夜间入睡时血压正常下降,早晨醒后开始活动即可锐增(图 63-5)。持续性夜间高血压增加心血管系统的总体血压负荷,而使靶器官病的发生风险增加。早晨血压涌动,与此时卒中、心肌梗死和心源性猝死的高发率关系密切。因此高危病人用药最好是使 24 小时血压都得到精心调控(表 63-2)。

目标 2:心血管风险剖析

必须指出:血压只是心血管风险组成之一,高血



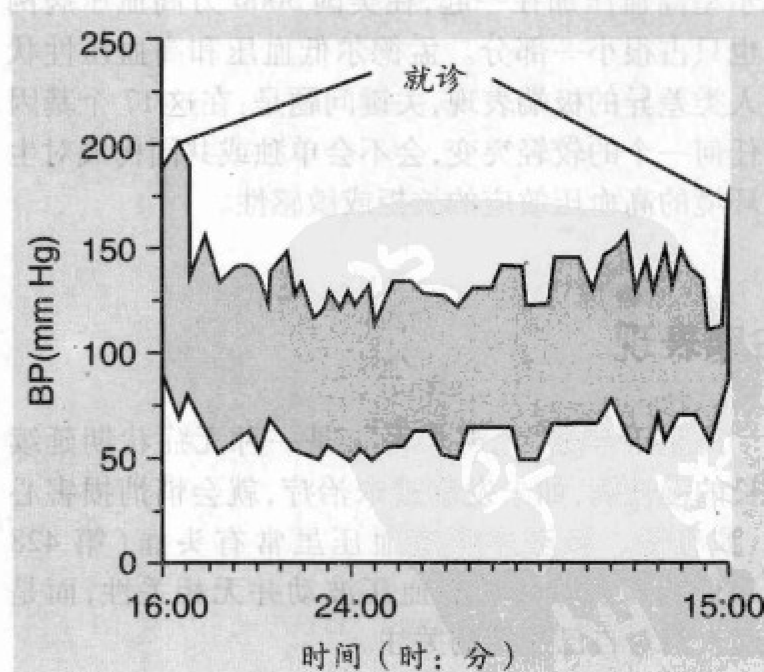


图 63-5 两位不同病人的 24 小时动态血压(BP)监测记录。A,一位 37 岁健康妇女的最佳血压。注意夜间血压入睡时减低,睡醒时血压锐增。(得克萨斯州西南大学医学中心内科系高血压科 Meryem Tuncel,MD 惠赠)。B,一位 80 岁老妇因药物治疗无效的高血压来院检查时发现的明显白大衣效应。证实此点,即不致对她的孤立性收缩期高血压治疗过度。(得克萨斯州西南大学医学中心内科系高血压科 Wanpen Vongpatanasin,MD 惠赠。)

表 63-2

当前为动态血压监测提出的指征

- 检查可疑“白大衣高血压”*
- 为药物治疗无效的病人排除“白大衣”效应
- 防止对老年病人的高血压治疗过度
- 检查可疑的“白大衣”正常血压或夜间高血压
- 检查整个24小时中药物治疗效果
- 协助诊断和治疗低血压(药物诱发性或自主神经衰竭所致)

*目前美国医疗保险方案(Medicare)规定动态监测报销只限于对“白大衣高血压”的确诊,即在家测得3次血压皆为正常,门诊测得血压读数增高,但无靶器官损害征象的病例。

仿 O'Brien F, Coats A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: Recommendations of British Hypertension Society. BMJ, 2000, 320:1128-1134.

压病人的诊疗,必须根据病人的整体心血管风险,强调因人制宜的重要性。多种危险因素对动脉硬化的累加作用,已由尸检资料和大量纵向研究所证实,前者能直接检测青年人亚临床性动脉硬化性负荷,后者则能对临床心血管转归进行评估。心血管风险有3类:(1)血压水平;(2)共患疾病;(3)靶器官损害(表63-3,彩页2图63-6)。

低危组为无临床心血管病、无靶器官损害及其他相关危险因素的人。只有2%高血压病人属于此类。高血压前期和1期高血压的低危人士,可能只需调整生活方式(持续约12个月)进行治疗。如血压未能

表 63-3

高血压病人心血管风险剖析

主要危险因素	靶器官损害
抽烟	心脏
肥胖*(BMI > 30 kg/m²)	左室肥厚
不活动	心绞痛
血脂异常*	心肌梗死
糖尿病*	冠脉重建
年龄	心衰
男子55岁以上	脑
女子65岁以上	卒中
过早发生CVD的家族史	短暂缺血性发作
男子55岁以下	高血压性肾硬化
女子65岁以下	GFR < 60 mL/min
任何慢性肾病	尿蛋白 > 150 mg/24 h
GFR < 60 mL/min	视网膜病
尿蛋白 > 150 mg/24 h	末梢动脉硬化

*代谢综合征内容。

CVD = 心血管病;GFR = 肾小球滤过率;BMI = 体重指数。

仿 Chobanian A, et al. The Seventh, Report of the Joint National Committee on the Prevention, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 rEPORT. JAMA, 2003, 289:2560-2572.

下降达标,应在调整生活方式之外,加用(不是代之以)药物。但2期高血压的低危病人,应即启用药物,不要延误。

中危病人在高血压病人中位数量最多(60%),包括除糖尿病以外的一种以上重大心血管危险因素(如血脂增高,抽烟),但尚未发生靶器官损害及临床心血管病的病人。与此同时,还应推出生活方式调整和药物治疗。

高危病人是指血压增高(高血压或高血压前期)并已有临床心血管病或靶器官损害发生。所有糖尿病及肾功能障碍者,都应归入此类。高血压病人中,约1/3归入此类。应立即开始药物治疗,调整生活方式,即使是血压尚在正常高值范围。

中危和高危病人,为减低总体心血管风险,如无不妥,应考虑小剂量阿司匹林(81 mg)(第33章)和降脂治疗(第21章),同时进行降压治疗和调整生活方式。已获治疗的高血压病人,小剂量阿司匹林已证明可使心肌梗死风险减低36%,而脑出血风险不致增加。

目标3:鉴定高血压的继发(可鉴定)病因

对大多数高血压病人来说,彻底清查高血压病因可能是得不偿失的,但在以下两种情况时则至关紧要:(1)初步检查已有重要发现;(2)高血压病情极重,多药积极治疗无效或须住院治疗。根据全面病史、体检和常规化验资料应想到的继发性高血压主要病因,归纳如表63-4。

肾实质性高血压

慢性肾衰竭是继发性高血压的最常见病因(第117章)。80%以上慢性肾衰竭病人都有高血压,也是他们心血管发病率和死亡率增加的重大原因。发生高血压的机制是血浆容量扩张和末梢血管收缩,后者是由缩血管途径(肾素-血管紧张素和交感神经系统)激活而扩血管途径(一氧化氮)抑制共同引起的。如尿蘸条检出蛋白尿或高血压女病人血清肌酐水平 > 1.2 mg/dL 或男病人 > 1.4 mg/dL,即应考虑肾功能障碍。如24小时尿标本显示肌酐清除率 < 60 mL/min或蛋白总排出量 > 150mg,或尿抽样检查显

表 63-4

继发性高血压检查导向

可疑诊断	临床特征	诊断检查
肾实质性高血压	血清肌酐增高或尿检异常	24 小时尿肌酐与蛋白定量,肾超声
肾血管病	血清肌酐新见增高,启用 ACEI 或 ARB 后血清肌酐明显增高,顽固性高血压,一过性肺水肿,腹部血流杂音	卡托普利肾图,双重功能多普勒超声图,磁共振或 CT 血管造影,介入性血管造影
主动脉缩窄	上肢脉搏 > 下肢脉搏,上肢 BP > 下肢 BP,胸部血流杂音,胸片肋骨切迹	MRI,主动脉造影
原发性醛固酮增多症	血钾减低,顽固性高血压	血浆肾素和醛固酮,24 小时尿钾,盐负荷后 24 小时尿钾及醛固酮,肾上腺 CT 扫描
Cushing 综合征	躯干肥胖,紫纹,肌软弱	血浆皮质醇,地塞米松后尿皮质醇,肾上腺 CT 扫描
嗜铬细胞瘤	发作性心动过速,头痛,出汗,苍白,焦虑	血浆肾上腺素和去甲肾上腺素,24 小时尿儿茶酚胺,肾上腺 CT 扫描
阻塞性睡眠性呼吸暂停	鼾声响亮,白天倦睡,肥胖	睡眠检查

ACEI = 血管紧张素转化酶抑制剂;ARB = 血管紧张素受体阻滞剂;BP = 血压;CT = 计算机体层摄影;MRI = 磁共振成像。
仿 Kaplan N M. Clinical Hypertension. 8th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002.

示微量白蛋白尿(microalbuminuria)(即尿白蛋白与尿中肌酐之比在 30 ~ 300 mg/g 间),诊断即可落实。轻至中度肾功能障碍病人,血压必须严加控制,以使向末期病变的发展放慢,心血管风险减低。特异性治疗建议见后文。极晚期肾功能障碍病人,高血压治疗常很困难,可能必须:(1)以袢利尿剂、强烈扩血管剂(如米诺地尔每日 2.5 ~ 100 mg)、β 肾上腺素能受体阻滞剂、中枢性交感神经阻滞剂等严加治疗;或(2)启用慢性血液透析,为减少血浆容量的唯一有效疗法。慢性血液透析病人,则须严控非透析期高血压而又不致使透析诱导的低血压加剧。血液透析病人中,年总死亡率是 25%,这样高的死亡率约半数是心血管病所致,而其原因至少部分应归咎于高血压控制不佳。

肾血管性高血压

在一般内科临床中,单或双侧肾动脉狭窄约见于不到 2% 的高血压病人,但因顽固性高血压而转至高血压专科的病人中,约 30% 为这类病人。肾动脉狭窄的主要原因是动脉硬化(90%),一般是尚有其他动脉硬化征象的老年病人,其次是纤维肌性结构不良(fibromuscular dysplasia),主要见于 15 ~ 50 岁的妇女(第 124 章)。单侧肾动脉狭窄时,近球细胞(juxta-glomerular cells)灌注不足,尽管对侧肾尚能保持正常血容量,亦可引起肾素依赖性高血压。与此相反,双侧肾动脉狭窄(或孤肾的一侧狭窄)则可能是进行性肾衰竭和容量依赖性高血压的可逆性病因。提示肾血管性高血压的临床线索是:任何因急症高血压而住院的病人;复发性"一过性"肺水肿;顽固性高血压;青年或 50 岁后严重高血压;因血管紧张素转化酶(ACE)抑制而使肾功能急剧恶化;任何放射检查时出现的小肾;广泛性末梢动脉硬化;胁腹部血流杂音等。

近期发生高血压的青年妇女,纤维肌性结构不良的检查和治疗是简捷明了的。通常由非介入性卡托普利肾造影,双重多普勒声像图或磁共振/螺旋 CT 血管造影(后者能显示肾动脉的典型"串珠样"〈"string-of-beads"〉外观)(第 124 章)而使诊断很快得到佐证。(肾动脉狭窄)诊断一旦经介入性血管造影证实,治疗首选气囊血管成形术(balloon angio-plasty),40% 病例的高血压可由此完全根治,几乎所有病例的血压都能得到更好控制,再狭窄者约 10%。ACE 抑制剂药物治疗亦可收效,但育龄妇女须考虑致畸性(teratogenicity)的风险。

与此相反,老年人广泛性动脉硬化和肾动脉狭窄(彩页 2 图 63-7)的诊治途径则不是这样简捷明了的,都应作为个案处理,因人制宜。原发性和肾血管性高血压,老人中常同时存在,但肾动脉狭窄虽有,在高血压中可能不是重要病因。因此血管重建可使高血压获得明显改善的病例不到 30%,完全治愈者罕有。

以当前外科技术,围手术期死亡率(perioperative mortality rate)2% ~6%,晚期移植物衰竭须再次手术的 5% ~15%,5 年存活率 65% ~81%。随机试验证明气囊血管成形术收益虽小,可能还是有实效的。虽然如此,这类病例的一线疗法应该是对高血压及其相关危险因素的积极药物治疗,同时降脂、戒烟、服用阿

司匹林。考虑血管重建或支架的指征是:(1)药物治疗无效或急进性高血压;(2)药物治疗期间的进行性肾衰竭;(3)双侧肾动脉狭窄。

原发性醛固酮增多症时盐皮质激素诱发的高血压

原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism)的最常见病因是:(1)单侧产醛固酮腺瘤,约见于2/3病例;(2)双侧肾上腺增生,约1/3病例。由于醛固酮是远端肾单位盐皮质激素受体的主要配基,醛固酮产生过多,可使肾的 Na^+-K^+ 交换增多,血钾减低。诊断的初步线索是高血压病人出现非激发性血钾减低(未经利尿剂治疗而血清 K^+ <3.5 mmol/L),或利尿治疗期间血钾减低过甚(血清 K^+ <3.0 mmol/L)。但也有约1/3病例初诊时无血钾减低,故任何以严重顽固性高血压出现的病例,都应想到此症的可能。

孟德尔型盐皮质激素诱发性高血压

遗传型高血压虽罕见,但几乎都是由盐皮质激素诱导的,涉及上皮钠通道 ENaC 的过度激活,而这正是远端肾单位回收钠的最终共同通道(图63-8)。因此盐依赖性高血压,既可由 ENaC 功能增益性突变或盐皮质激素受体引起,也可能是盐皮质激素受体配基即醛固酮、脱氧皮质酮或皮质醇生成增多或清除减少所致。

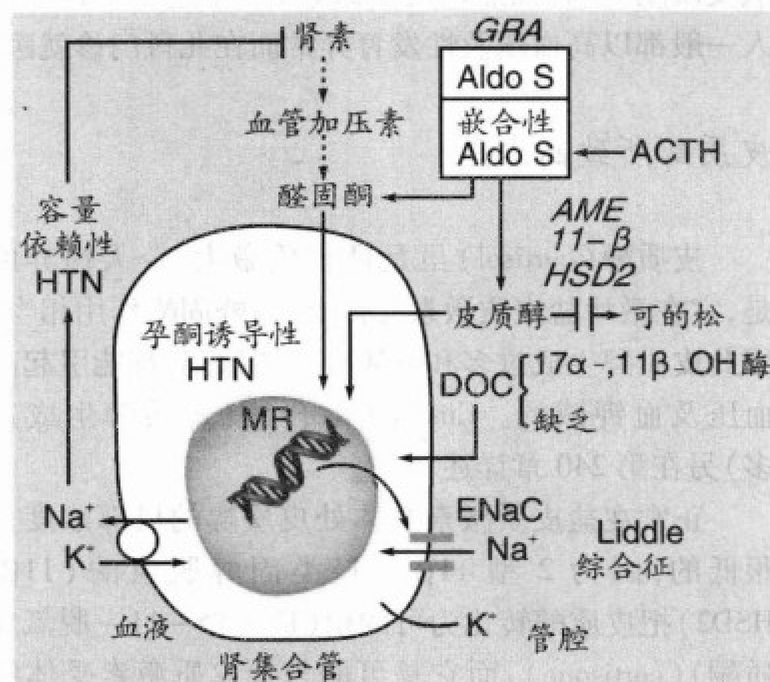


图63-8 引起盐皮质激素诱发性高血压的孟德尔型高血压。Aldo S=醛固酮合酶;AME=表观盐皮质激素过多;GRA=糖皮质激素可治性醛固酮过多症;11β-HSD2.=β-羟类固醇脱氢酶2型;DOC=脱氧皮质酮;ENaC=上皮钠通道;HTN=高血压;MR=盐皮质激素受体。说明见正文。(仿 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell, 2001, 104:545-556.)

糖皮质激素可治性醛固酮增多症

可由糖皮质激素治疗的醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)报道还不到100例,但可能还有很多这样的病例未被识别,或被误诊为双侧肾上腺增生。GRA 为常染色体显性突变,因能引起严重盐皮质激素诱导性高血压并有血钾减低、血浆醛固酮增高和血浆肾素活力(PRA)减低而俨如产醛固酮腺瘤(aldosterne-producing adenoma)。在正常肾上腺中,血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)作用于球状带(zona glomerulosa)的醛固酮合酶,促使醛固酮的产生,而 ACTH 则作用于束状带(zona fasciculata),促使皮质醇的产生。GRA 是由基因重复(gene duplication)引起的,为编码醛固酮合酶基因和11β-羟化酶基因间的不等交换(uneqnal crossing over)。产生的嵌合基因编码的杂交蛋白,有醛固酮合酶活力,"异位"表达于束状带,完全由 ACTH 而不是 Ang Ⅱ 调节。这样,醛固酮的产生就与皮质醇生成不当地联系在一起,故醛固酮不断产生,引起容积依赖性高血压。血浆容积扩张虽能抑制 PRA,但 Ang Ⅱ 减低不能对醛固酮的生成下调。临床诊断线索是高血压为家族性,20岁前即被发现。而原发性醛固酮增多症则是散发的,一般都在30~60岁间发现。确诊 GRA 可由 Southern 印迹检查嵌合基因,此试验可向国际 GRA 登记处免费申请。(www.bwh.partners.org/gra/clinhx.htm)。小剂量地塞米松抑制 ACTH,促使束状带分泌醛固酮,从而使 GRA 的生化改变得到完全矫正,也是现在推荐的降压疗法。

脱氧皮质酮引起的高血压

脱氧皮质酮(deoxycorticosterone)所致高血压综合征虽不常见,但却与众不同,包括先天性11β-羟化酶及17α-羟化酶缺乏引起的症候。二者都因皮质醇产生减少,对 ACTH 的反馈性抑制减低,致使脱

氧皮质酮(一种强烈盐皮质激素)产生过多。这些病人一般都以高血压及性发育异常而在儿科门诊就医。

皮质醇所致高血压

皮质醇(cortisol)虽是糖皮质激素,令人惊异的是,它在激活盐皮质激素受体上,与醛固酮作用相当。因此皮质醇生成过多和皮质醇代谢缺陷,都能引起高血压及血钾减低。Cushing 综合征(皮质醇生成过多)另在第 240 章详述。

正常在盐皮质激素受体处皮质醇的局部浓度是很低的,因为 2 型 11β-羟类固醇脱氢酶(11β-HSD2)把皮质醇转化为可的松(17-羟-11-脱氧皮质酮)(cortisone),而它是可能与盐皮质激素受体结合的。表观盐皮质激素过多(apparent mineralocorticoid excess)综合征为常染色体隐性遗传病,原因是 11β-HSD2 功能突变。盐皮质激素受体失去局部皮质醇浓度过高的保护,很早即出现高血压和血钾减低,同时 PRA 抑制,血浆中检测不到醛固酮。甘草次酸(glycyrrhetinic acid)①是甘草(licorice)、很多草药和嚼用烟草中的一种代谢物,为 11β-HSD2 的强烈抑制剂。因此习惯性摄入这些物质的正常人,也能出现表观盐皮质激素过多的模拟表型(phenocopy)。生化确诊需检出尿中游离皮质醇排出增多。先天性综合征治疗可用螺内酯(spironolactone),模拟表型则用膳食疗法。

孕酮所致高血压

盐皮质激素受体功能增益性突变,已确定为常染色体显性性状,高血压出现早,并在妊娠期间大为加剧。由于盐皮质激素受体配基结合域错义突变,类固醇与正常受体只是结合而不能使之活化,因此成为突变受体的强烈增效剂,而由盐皮质激素受体诱发高血压,血浆肾素和醛固酮则被继发性抑制。这些类固醇包括孕酮(progesterone)和螺内酯,正常都是强烈的受体拮抗剂。由于妊娠期间孕酮水平增高 100 倍,因此这种突变是妊娠期间急进型高血压的罕见但却很突出的病因。家族中所有男性携带者都在 20 岁前发生高血压,治疗首选阿米洛利(amiloride),螺内酯禁忌。

LIDDLE 综合征

Liddle 综合征是 EnaC 功能增益性突变所致罕见类型的单基因型盐依赖性高血压,远端肾小管上皮面通道数量过多。突变使得 β 或 α EnaC 亚单位胞质 C 末端大段被截,破坏 NEDD4 遍在蛋白连接酶(ubiquititn ligase)结合部位,故管道不能内化。此病为常染色体显性性状,突变引起的严重盐依赖性醛固酮水平也被继发抑制。诊断可由突变基因的遗传检查而确定。由于缺陷是在盐皮质激素受体下游,故螺内酯对高血压无效,最好是以噻嗪类加阻断 EnaC 的保钾利尿剂阿米洛利或氨苯蝶啶(triamterene)治疗。

家族性短指(趾)和高血压

已从几个大宗族中发现严重常染色体显性高血压,患者还伴有短指(趾)(brachydactyly)和身材短小的特征。基因已标定在 12 号染色体短臂,但引起高血压的机制仍未明了。与其他遗传型高血压不同,患者血浆肾素和醛固酮水平是正常的,因此似乎是容量依赖性高血压。

嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)是肾上腺(有时在肾上腺外)嗜铬细胞(chromaffin cells)罕见的产儿茶酚胺肿瘤(第 241 章)。如高血压伴有频发或顽固性头痛或发作性头痛、心悸、苍白、出汗,应想到此瘤。有些病例的嗜铬细胞瘤可能误诊为惊恐症(panic disorder)。如有早发性高血压的家族史,嗜铬细胞瘤可能是提示多发性内分泌瘤综合征的一部分(第 244 章)。如诊断被疏漏,手术及放射检查时可因肿瘤大量释出儿茶酚胺而意外发生高血压危象和死亡。

其他可能与嗜铬细胞瘤混淆的神经性高血压还有拟交感性药物(可卡因,苯丙胺)(第 30 章),压力感受器(baroreflex)衰竭,阻塞性睡眠性呼吸暂停等。呼吸道持续正压和手术矫治,可以改善某些睡眠性呼吸暂停病人的血压控制(第 96 章)。

其他病因所致继发性高血压

主动脉缩窄(coarctation of the aorta)一般发生在左锁骨下动脉起始部的紧远端,故患者下肢血压低于

①原文为 glycerrhetinic acid,似误。 ——译者

上肢,这与正常情况正好相反(第65章)。下肢动脉搏动比上肢弱,也是提示此症的线索,说明测定两臂血压的同时,尚需测定下肢血压。查体可见肋间侧支引起的血流杂音,胸片可见肋骨切迹。主动脉缩窄可由手术或血管成形术治愈。

甲状腺病是继发性高血压的另一病因(第239章)。甲状腺功能亢进常引起收缩性高血压,脉压增宽,而甲状腺功能减退通常主要是引起舒张期高血压。

环孢素(cyclosporine)已成为继发性高血压的重要原因。作为免疫抑制剂的环孢素,引起高血压的机制仍未明了,但是抑制钙调磷酸酶(calcineurin)(Ca^{2+}-依赖性磷酸酶)的免疫抑制剂如他克莫司(tacrolimus),一般都有致高血压特性,该酶不仅在淋巴组织表达,还可见于神经、血管和肾组织。在尚无转归资料的情况下,非双氢吡啶钙通道阻滞剂(CCB)能使血中环孢素水平增高,仍是首选治疗药物。

原发性高血压的预防和治疗

由于原发性高血压不能根治,因此要终生治疗。但通过生活方式的调整和药物,一般都能得到控制,治疗目的是减低血压和伴随的代谢异常,以减低心血管和肾靶器官病风险,而不使病人生命质量受到影响。

调整生活方式

任何降压疗法都应包括对生活方式的调整。如果从儿童时期实施并坚持下来,则这些非药物疗法也许能防止千百万高血压病例的发生。但是一旦发生高血压,单由生活方式的调整就很少能完全取代药物治疗的需要。但是调整生活方式仍能减少药物所需剂量,影响相关的心血管危险因素,同时也强调说明病人能在控制自己的血压中起到积极作用。

最能经常收效的生活方式调整,是对超重高血压病人的减肥:只要体重减轻10~12磅,就常能使血压下降10/5 mmHg。●中度减少膳食钠量平均可使血压下降5/2 mmHg,所有降压疗法都应包含这项内容(第12章,第233章),不过由此收到的降压效果也有个体差异,而且要到实施5周后,才能看出充分效验。减少膳食中钠量,除了独立降压作用外,还能使ACE抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)和β-受体阻滞剂作用大为提高,所需利尿剂量和补钾量亦可减少。膳食中钠主要来自食品制作,而不是餐桌上的调味用精盐(salt shaker)。只要教会病人阅读食品标签,无需严格计算,就能把每日盐消耗量从10 g减至6 g(NaCl 6 g = Na^+ 2.4 g = Na^+ 100 mmol)。"膳食法制止高血压"(DASH)研究证明:正常血压高值及Ⅰ期高血压病人,只要坚持富含新鲜水果和蔬菜(高钾含量)的膳食,选用低脂乳品,即使不减少热量和钠摄人,也能使血压减低。因此DASH膳食(www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/hbp/dash/)值得大力提倡,因为它的降压作用已接近药物单项治疗的程度,见于一切种群,特别是美国黑人。●但是如何在自由生活个体中推行这种膳食改变,还有很大挑战性,不过试验的结果已充分证实:普遍推行这样的膳食改革,将会收到什么效果。

应以最佳方法为吸烟者提供咨询,劝其戒烟,因为吸烟就是一项强烈的心血管危险因素,不但是对冠心病,还涉及高血压性肾硬化的发展(第14章)。由于每抽1支烟后,血压就会暂时增高10~15 mmHg,因此每天抽烟20支以上的烟民,在门诊外的血压常更高。早晨饮第1杯咖啡时,血压也有类似增高,但是咖啡的升压作用是可以习惯性饮用而化解的,因此饮咖啡无需取消。

饮酒过多所致高血压,是易被忽视的最常见可逆因素之一(第17章)。饮酒与死亡率是J型关系:中度饮酒(每日1~2标准杯①)可使心血管死亡率比绝对禁酒者(teetotalers)约低50%。红葡萄酒的心血管保护作用可能是最好的,因为它的多酚(polyphenols)含量高,可使内皮缩血管肽(endothelin)生成减少。但是每日饮酒量在2标准杯以上的人,发生高血压的风险大为增加,也许是由于大量乙醇对交感神经系统的激活作用。每日饮酒量在规范量3倍以上的人,减少饮酒量能改善对高血压的控制。●

规律性有氧运动(regular aerobic exercise)可使血压轻微下降,平均5/2 mmHg(第13章),降幅虽小,但有氧运动1小时,降压效果可以持续16小时。●放

①1标准杯(one standard drinks)含纯酒精12 g,相当于葡萄酒5英两,啤酒12英两或90度标准酒精1.5英两(1英两=28.375克)。——译者

松技术(如入定、生物反馈、安眠等)能使血压很快下降,但对慢性高血压一般无何影响。有些由动态监测发现家庭或工作应激是高血压主要决定因素的病人,应激处置技术及抗焦虑剂可能有益。由于病人常把高血压与生活应激直接联系起来,因此咨询时要向病人说明:单由应激处置是很难控制高血压的。

药物疗法

历史回顾

高血压病人的现代治疗,是从 20 世纪 60 年代开始的,有效降压药物就是从这个时期起,陆续推出的。富兰克林·罗斯福总统私人医生在他的回忆录中,记述过想要单由卧床休息和镇静剂治疗重度高血压的徒劳无功,但是直到二战结束,仍是降压治疗的主要方法。以后不久,Kempner 证明严格低钠和低热量膳食对超重高血压病人有降压作用,这也是为高血压最先提出的有效生活方式调整。20 世纪 50 年代末,第一种降压药的推出,美国退伍军人管理局(VA)牵头的前驱性协作研究就已证明:药物降压能延长生命,减低死亡率,不但对极重高血压,中度甚至轻度高血压病人也是如此。

也许没有其他临床领域比这具有更为深厚的科学基础。对血压调节的基本机制认识不断提高,新的药物作用目标和治疗药物也在不断提出。进入市场的降压药已达 70 种以上。随机对照试验不容置疑地证明药物降压能使靶器官损害大为减轻,由此所致发病率和死亡率也大为减少。还有越来越多的资料证明有些类型的降压药,脏器保护作用超过它们的降压作用,但是这方面的证据还不是很完整的。因此在某些情况下,所有降压药并非都是等同的,高血压治疗也不完全是经验性的。

当前的主要挑战是要:(1)鉴定引起高血压的关键性基因 - 环境互动性和如何对此提供保护,从而为血压调控失常的预防和治疗提出明确的观念与架构;与此同时,还要(2)为病人和医生清除影响现有措施控制高血压的障碍。为了更好地推广本领域的快速发展成果,一些实用的工作指南(如全国第 7 联合委员会〈JNC 7〉报告)也在定期修订公布。

血压达标水平

要根据每个病人的总体心血管水平,提出、达到和保持血压的达标水平。对多数病人来说,这个目标就是加强药物治疗,直至血压降至收缩压和舒张压始终保持在 140/90 mmHg 以下。对糖尿病和慢性肾病患者来说,鉴于这些共患病的高危性,血压还要进一步控制在 130/80 mmHg 以下。遗憾的是,在美国,所有高血压者中,约 1/3 还不知身患此症,2/3 病人尚未把血压控制在 140/90 mmHg 以下。这是世界性问题(图 63-2),而不是只限于服务不到位的地区。如在明尼苏达州厄尔姆斯推德县(Olmsted, Minnesota)的成人调查,这是靠近 Mayo 医院的一个教育状况很好的社区,结果发现参加高血压调查的成人,39% 不知道有高血压,只有 17% 患者的高血压得到治疗和控制。美国东北部退伍军人管理局的 5 家医院调查表明:尽管病人在医疗上与主治医生有着大量接触,但在 2 年中与高血压有关的就诊,只有 7% 在降压治疗上得到加强,因此控制率一直不好,40% 病人的血压仍保持在 160/90 mmHg 以上。类似不协调情况在很多临床实践中也都有过。

与此相反,随机临床试验也已证明:严格接受治疗调整计划的医生和护士群体中,约 2/3 血压能控制达标。在当前治疗下,90% 以上高血压病人,舒张压都能控制在 90 mmHg 以下,60% 以上病人收缩压控制在 140 mmHg 以下。对收缩压疗效更好的新药现正研究中。

为了提高临床实践中的高血压控制率,可以从多中心试验的成功实践中借鉴到很多原则。首先是要在调整降压药力求血压达标上,给予更多关注。为了切实(而不是几乎)达到当前治疗目标,常常需要在现有基础上使血压再降低 10/5 mmHg,以对心血管不良结局进一步提供更有效的保护。只求"差不多"是不够的。其次,为了达到这些目标,多数病人都要用上两三种降压药。糖尿病人和慢性肾衰竭病人,血压控制目标要求更严,一般需用三四种药物。第三,为了达到和保持病人在多药治疗中的顺应性,也要更多关注病人的生活质量。

顺应性和生活质量

与病人真诚对话和对病人宣传教育的重要性是怎么强调也不算过分的。虽然已经就高血压的“无声杀手”一事,在美国全国推行宣传教育已有几十年,但是很多病人仍把高血压看作是一种发作性和症状性表现。由于高血压需要终生治疗,而药物治疗又会产生副作用,因此对生活质量的影响成为关系病人顺应性(compliance)的重要问题。医疗费用也很大,有些病人可能难以承受。对那些必须自己支付部分或全部药费的病人,选用非专利药物(generic drugs)可使费用大为减低。

男子常会关注药物诱导的性功能失常问题。但是性功能失常往往在降压疗法启动前即已有之。据一项双盲前瞻性安慰剂对照试验,6种主要类别降压药中,只有噻嗪类利尿剂(thiazide diuretics)用药第二年新发男子性功能失常的例数比安慰剂多。可知过去所说药物诱发性功能失常的发生率是言过其实的。对药物治疗的诟病,很多都是内皮功能障碍(一氧化氮介导的海绵体扩张障碍)所致,而这是由于肥胖性胰岛素抵抗、抽烟、血脂增高和高血压失控等原因。实际上,病人一般都认为在药物治疗使血压得到控制后,总体生活质量比服用安慰剂的未获控制期间明显要好。除了这些考虑外,还有几条原则已证明有助于病人在治疗上的顺应性:(1)根据病人在家测得的血压读数调整药物治疗,此举能使病人积极参与医疗;(2)选用每日1剂的长效制剂;(3)以不同类别药物小剂量联合治疗,达到对血压的协同作用,而不致发生剂量依托性副作用;(4)应用固定剂量复方制剂,减少服药总片数。

起始药物治疗的选择

现在起始降压药的选择已不像20世纪70年代逐步摸索治疗时的重要(当时是主张单药大剂量治疗),因为多数病人都需用多种药物(表63-5)。以小剂量联合疗法起步的动向正在兴起。据近来“降压与降脂疗法预防心脏病发作试验”(ALLHAT)●及其他治疗试验结果,大多数轻型高血压至少以2种、比较难治病例以3~4种不同类别药物进行治疗,以对高危病人实施积极的血压控制。●JNC 7报告主张对2期高血压以2药联合开始治疗。一般说来,收缩期血压比控制目标每高出10 mmHg,就需再加一种药物。这些多药疗法中,绝大多数都应包括一种小剂量利尿剂。

利尿剂

作用机制

启用利尿剂,初期血压下降是由于血容量的收缩。继续利尿疗法,血容量又会部分恢复,而由扩血管机制(如ATP敏感性钾通道的开启)保持降压作用。利尿剂按其在肾内的作用部位,可分为3大类。袢利尿剂作用最强,因为它们在Henle袢粗升支阻断Na^+-K^+-2Cl^-转运,滤过的Na^+很大部分是在此处回收的。噻嗪类利尿剂和吲哚类衍生物吲达帕胺(indapamide)作用较弱,因为它们是在肾曲管远端阻断Na^+-Cl^-协同转运(cotransport),而在此处回收的滤出钠量较少。保钾利尿剂作用最弱,因为它们作用于集合管的最远端。螺内酯是通过对盐皮质激素受体的激活而防止醛固酮作用的,故能抑制ENaC活化,而这是远端肾单位回收Na^+的最终共同通道。氨苯蝶啶和阿米洛利直接阻断ENaC。由于到达集合管细胞顶端表面(apical surface)Na^+,K^+-ATP酶的Na^+较少,故尿中K^+排出也较少。

副作用和禁忌证

噻嗪类和长期接触袢利尿剂由于到达Na^+,K^+-ATP酶的Na^+增多,可使肾钾大量流失。血钾减低与剂量相关,应 ,相当于氢氯噻嗪(HCTZ)6.25~12.5 mg的较小剂 ;,可使血钾减低程度减轻。低钾血症诱导室性心 失常,而使降压的心脏保护作用化为乌有。血清Na 也应关注,因为噻嗪类利尿剂偶亦可致低钠血症,在 年病人中可能甚重。虽然噻嗪类据说能使血浆LD 胆固醇增高,但小剂量时,这种作用实微不足道。 嗪类还能使血糖增高,但小剂量时也很有限,以噻嗪 为基础的治疗已证明能使糖尿病性高血压患者的 血管发病率和死亡率减低。但个别病例可能发生 起功能障碍。高尿酸血症病人,噻嗪类利尿剂为相 禁忌,因可能诱发痛风。易致血钾增高的病人,特 已有肾衰竭者以及低肾素血症性醛固酮减低(eninemic hypoaldosteronism)的糖尿病人,保 应予禁忌。大剂量时,螺内酯拮抗睾

表 63-5

口服降压药

药物	剂量范围，每日总毫克数（日量）
利尿剂	
噻嗪类利尿剂	
氢氯噻嗪	6.25~25(1)
氯噻酮	6.25~25(1)
吲达帕胺	1.25~5(1)
美托拉宗	2.5~5(1)
袢利尿剂	
呋噻米	20~160(2)
托噻米	2.5~20(1~2)
布美他尼	0.5~2(2)
依他尿酸	25~100(2)
保钾类	
阿米洛利	5~20(1)
氨苯蝶啶	25~100(1)
螺内酯	12.5~200(1~2)
β 受体阻滞剂	
醋丁洛尔	200~800(2)
阿替洛尔	25~100(1)
倍他洛尔	5~20(1)
比索洛尔	2.5~20(1)
卡替洛尔	2.5~10
美托洛尔	50~200(2)
美托洛尔 XL	50~200(1)
纳多洛尔	20~320(1)
喷布洛尔	10~80(1)
吲哚洛尔	10~60(2)
普萘洛尔	40~160(2)
普萘洛尔 LA	60~180(1)
噻吗洛尔	20~60(2)
β/α 受体阻滞剂	
拉贝洛尔	200~1200(2)
卡维地洛	6.25~50(2)
CCB 类	
双氢吡啶类	
氨氯地平	2.5~10(1)
非洛地平	2.5~20(1~2
伊拉地平 CR	2.5~20(2)
尼卡地平	30~120(1)
硝苯地平 XL	30~120(1)
尼索地平	10~40(1)
非双氢吡啶类	
地尔硫草 CD	120~540(1)
维拉帕米 HS	120~480(1)
ACEI 类	
贝那普利	10~80(1~2)
卡托普利	25~150(2)
依那普利	2.5~40(2)
福辛普利	10~80(1~2)
赖诺普利	5~80(1)
莫昔普利	7.5~30(1)
培哚普利	4~16(1)
喹那普利	5~80(1~2)
雷米普利	2.5~20(1)
群多普利	1~8(1)
ARB 类	
坎地沙坦	8~32(1)
伊普罗沙坦	400~800(1~2)
厄贝沙坦	150~300(1)
氯沙坦	25~100(2)
替米沙坦	20~80(1)
缬沙坦	80~320(1)
α-受体阻滞剂	
哌唑嗪	1~40(2~3)
多沙唑嗪	1~16(1)
特拉唑嗪	1~20(1)
酚苄明	20~120(2)用于嗜铬细胞瘤
抗交感神经药	
可乐定	0.2~1.2(2~3)
可乐定贴剂	0.1~0.6(每周)
氯那苄	2~32(2)
胍法辛	1~3(1)
甲基多巴	250~1000(2)
利血平	0.05~0.25(1)
直接扩血管剂	
肼屈嗪	25~200(2)
米诺地尔	2.5~100(1)
选择性联合制剂	
氨苯蝶啶/HCTZ	37.5/25(1/2~1)
螺内酯	25/25(1/2~1)
比索洛尔/HCRZ	2.5~10/6.25(1)
贝那普利/HCTZ	5~20/6.25~25(1)
氨氯地平/贝那普利	2.5~5/10~20(1)
群多普利/维拉帕米	2~4/180~240(1)
坎地沙坦/HCTZ	16~32/12.5~25(1)
厄贝沙坦/HCTZ	15~30/12.5~25(1)
氯沙坦/HCTZ	50~100/12.5~25(1)
缬沙坦/HCTZ	80~160/12.5~25(1)

ACEI = 血管紧张素转化酶抑制剂；ARB = 血管紧张 受体阻滞剂；CCB = 钙通道阻滞剂；HCTZ = 氢氯噻嗪。

酮受体,可使男子发生性功能失常和疼痛性乳房增大。除依他尿酸(利尿酸)外,所有利尿剂都有硫组分,可致光敏性(photosensitivity),对磺胺药有过敏反应史者禁用。呋噻米偶致间质性肾炎。

可信指征和治疗原则

利尿剂是最老而价格最低但仍属最佳降压药之列的药物。遗憾的是自1970年代新型降压药陆续上市以来,利尿剂见诸处方的情况迅速减少。希望"ALLHAT"研究报告的发表,能使这种趋势得到改变,因为这项研究证明:噻嗪类利尿剂在降低血压和预防相关心血管发病率、死亡率上,疗效至少与新药相当,有些病例则犹过之。作为一线治疗药物的噻嗪型利尿剂氯噻酮(chlorthalidone),在防止致死性冠心病和非致死性心肌梗死的一期终点上,与ACE抑制剂(赖诺普利,lisinopril)及双氢吡啶CCB类(氨氯地平,amlodipine,)的疗效相当。以利尿剂为基础的降压治疗,在各种病例亚群包括老人、妇女、美国黑人和伴有糖尿病者中,疗效都已得到证实。利尿剂与其他类别降压药合用,都能取得协同作用。看似降压治疗无效的最常见原因,是未包括一种利尿剂或用量不当。因此对大多数高血压病人来说,噻嗪类仍是一线首选药物。噻嗪类药物对收缩压的作用甚于舒张压,根据确切转归资料,也是孤立性收缩期高血压的首选起始治疗药。[8]几乎所有降压治疗都应包括一种小剂量利尿剂或至少是低钠膳食。

噻嗪类利尿剂由于半衰期长,因此在慢性高血压的长期治疗中,疗效比短效袢利尿剂好得多。极低剂量HCTZ(日量6.25 mg联合用药或12.5 mg单用)能基本保持降压作用,而不良代谢反应则比过去用量更大(日量50~100 mg)时少得多。"ALLHAT"和其他很多里程碑式高血压治疗试验中应用的噻嗪型利尿剂氯噻酮,作用比HCTZ更强,持续时间也长得多,但是几十年来,HCTZ已取代氯噻酮为临床应用的主要噻嗪型利尿剂。有些专家认为,氯噻酮25 mg大致相当于HCTZ 40 mg。HCTZ与保钾利尿剂合用,可以减少补钾,但不是都能消除补钾的需要;治疗开始后,须注意追查血清K^+水平。服用利尿剂病人如严守中度低盐膳食,也能减少补钾的需要。但噻嗪类利尿剂除美托拉宗(metolazone)外,肾小球滤过率<30 mL/min时即无功效。

治疗慢性肾功能障碍和心衰病人的高血压,袢利尿剂是首选利尿剂。由于呋噻米(furosemide)作用时间是6~8小时,故持续降压每日需用药2次。托塞米(torsemide)半衰期较长,可能是更好的备择药。晚期肾衰竭病人,容量高度扩张,降压治疗无效时,有些病人于袢利尿剂之外加用小量美托拉宗(metolazone),可使降压治疗恢复效验。但美托拉宗和强烈袢利尿剂对绝大多数无并发症的高血压病人都是不妥的。

螺内酯(50~200 mg/d)是原发性醛固酮增多症内科治疗的首选药物。小剂量螺内酯对某些原发性低肾素性高血压亦能收效。伊普利酮(eplerenone)是特异性更高的盐皮质激素受体拮抗剂,对睾酮受体无阻断作用,现正经历末期临床试验,对原发性高血压的治疗前景看好。阿米洛利(amiloride)是治疗原发性醛固酮增多症的首选药物,也是Liddle综合征的首选药物。

β肾上腺素能受体阻滞剂

作用机制

肾上腺素或去甲肾上腺素与β_1肾上腺素能受体在心脏中相互作用,促使腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)发生G蛋白关连性活化,产生正性变时(chronotropic)和肌力(inotropic)作用。儿茶酚胺与β_2-肾上腺素能受体相互作用,可使小支气管和小动脉平滑肌弛缓。β受体阻滞剂治疗开始时,血压影响不大,因为心排出量减低已为末梢阻力的代偿性增高所抵消。但经过数周后,随着末梢血管的弛缓,血压即不断下降。因此β受体阻滞剂的降压涉及心排出量减低(β_1受体)、肾素释出(β_1受体)和去甲肾上腺素释出(接点前〈prejunctional〉β_1受体)等作用。

所有11种β受体阻滞剂都有降压作用。第一代β受体阻滞剂如普萘洛尔(propranolol)对β_1和β_2受体都有非选择性阻断作用。第二代药物如美托洛尔、阿替洛尔(atenolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、比索洛尔(bisoprolol)等,则对心脏为相对选择性。小剂量时对β_1受体抑制作用大于β_2受体,但大剂量时选择性即消失。还有些药物是通过刺激β_2肾上腺素能受体即内在拟交感活性(如吲哚洛尔〈pindolol〉)或阻断平滑肌上α_1肾上腺素能受体(拉贝洛尔〈labetalol〉、卡维地洛〈carvedilol〉)而使血管舒张的。

副作用和禁忌证

β-肾上腺素能受体阻滞引起不良副作用是由于：(1)平滑肌收缩(支气管痉挛，Raynaud 现象)；(2)治疗性负性变时和肌力作用加剧(心衰，心脏传导阻滞)；(3)进入中枢神经系统(CNS)(抑郁，噩梦)。β受体阻滞剂的禁忌证是哮喘及其他类型反射性气道病、心脏传导阻滞、急性失代偿性心衰、Prinzmetal 心绞痛、抑郁等。对脆性 1 型糖尿病，β 受体阻滞剂能掩盖低血糖的肾上腺素能征象，但如用心脏选择性 β 受体阻滞剂，此作用即常能避免。启用 β 受体阻滞剂前，必须注意：β 受体阻滞剂治疗，可使发生 2 型糖尿病的风险增加 28%。已知或疑有冠心病时，β 受体阻滞剂减量须慢，以防发生反弹性心绞痛。

可信指征和治疗原则

长效双氢吡啶钙通道阻滞剂(CCB)的反射性交感激活作用小得多(但仍有一些这样的作用)，在应用指征上，也有争议。荟萃分析提示：对大多数高血压病人来说，双氢吡啶 CCB 对心血管转归的作用，与其他类别的降压药持平，但有一个缺陷，即对心肌梗死和心衰的保护作用可能较小，而对卒中和痴呆的保护作用较大。●但自 ALLHAT 研究报告公布后，围绕双氢吡啶 CCB 的很多争议即不复有。以长效双氢吡啶 CCB 治疗 5 年的病人，发生致死性冠心病和非致死性心肌梗死的主要转归，与以 ACE 抑制剂或利尿剂治疗的病人是相同的。对有蛋白尿的肾功能障碍病人，大量证据显示以双氢吡啶 CCB 为基础的治疗，对肾脏的保护不如以 ARB 和 ACE 抑制剂为主的治疗。●但对绝大多数患者来说，为使血压达标，须用很多类别的药物，包括双氢吡啶类。重要的是对有蛋白尿的肾病患者高血压，不可以双氢吡啶为一线治疗，但是一旦 ACE 抑制剂或 ARB 剂量已用到极量，并有适当利尿剂联合治疗，即可启用辅助疗法。以双氢吡啶 CCB 为主的治疗已证明能改善心血管转归(特别是卒中)，这对老年高血压特别是有糖尿病的高血压老人尤为突出。

血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)

作用机制

肾素 - 血管紧张素系统是降压药重要作用目标之一(图 63-9)。血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)与称为 AT_1 受体的 G 蛋白耦联受体相互作用，使很多细胞内活动加速进行，不但引起高血压，还会造成终器损害，包括：(1)醛固酮分泌，促使肾脏潴留盐与水分，并因胶原沉积而造成心脏纤维化；(2)末梢血管收缩；(3)心脏和血管平滑肌细胞生长，引起心脏和血管肥大；(4)产生超氧物阴离子和其他活性氧，灭活一氧化氮，从而抑制内皮依赖性血管扩张；(5)强化中枢性交感输出和对外周交感神经末梢去甲肾上腺素释出的接点前调节，故 α 肾上腺素能受体兴奋亢进。由于这些原因，阻断肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统，对脏器的保护已不限于降压的影响。ACE 抑制剂阻断 Ang Ⅰ转化为 Ang Ⅱ，用药后血浆 Ang Ⅱ水平大幅下降。但继续应用 ACE 抑制剂治疗，血浆 Ang Ⅱ水平又会恢复正常，部分是由于 ACE 抑制剂对产生 Ang Ⅱ的其他途径是无阻滞作用的。ACE 抑制剂的持续降压作用，部分是由于它对缓激肽(bradykinin)代谢的阻滞作用，使这种强烈的内皮依赖性扩血管剂成为灭活碎片。而 ARB 降压则是阻断 Ang Ⅱ与 AT_1 受体的相互作用。因此 ARB 不会使缓激肽增多，这与 ACE 抑制剂的治疗和副作用都有关系。

副作用和禁忌证

ACE 抑制剂一般都能充分耐受，但 ARB 的副作

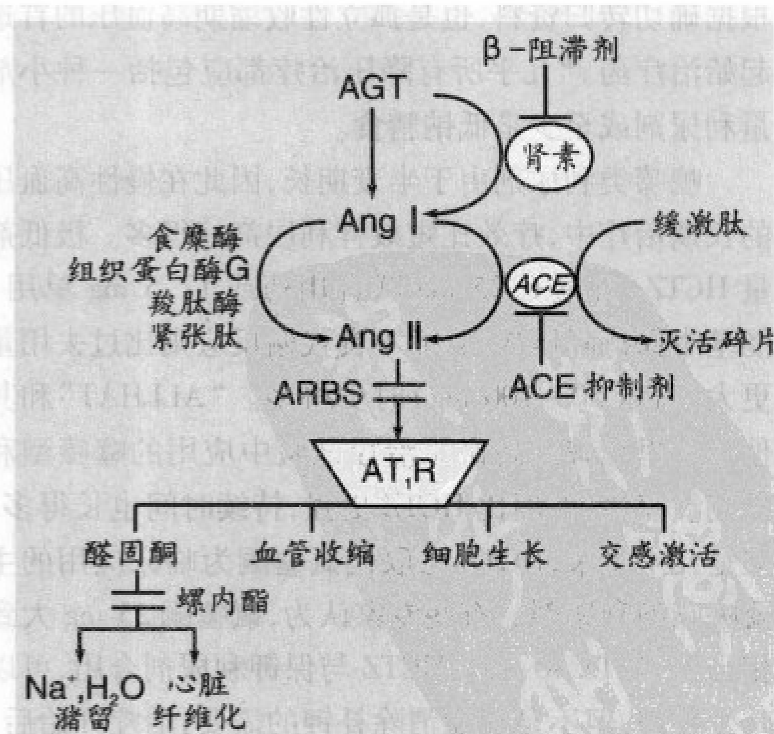


图 63-9 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮途径是降压药的作用目标。ACE = 血管紧张素转化酶；AGT = 血管紧张素原；Ang = 血管紧张素；ARB = 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂；AT_1R = 1 型血管紧张素受体。

用迄今还是最少的。ACE 抑制剂最常见副作用是口干,约见于 3% ~39% 病人,停药数日后即可恢复。发生率黑人比白人高,而以亚洲人最高。由于咳嗽似与缓激肽有关,改用 ARB 即可避免这种令人不快的副作用。ACE 抑制剂还有一罕见(1:2000)但极严重的副作用即血管性水肿(angioedema)(第 269 章),也被归咎于缓激肽,故 ARB 治疗时也更罕见。血管性水肿可在治疗过程中的任何时候出现,黑人较多,可能致死。无论 ACE 抑制剂还是 ARB,都可因醛固酮分泌减少或肾功能障碍而致血钾增高;但是即使有明显肾病,因血钾增高风险而须停药的也很少(< 2%),主要见于低肾素血症性醛固酮减少(hyporeninemic hypoaldosteronism)的糖尿病病人和尚在补钾的病人,后面这种错误是应该避免的。ACE 抑制剂和 ARB 可使两侧肾动脉狭窄和血容量不足病人发生急性肾衰竭。但在血容量不足被矫治后,ACE 抑制剂或 ARB 一般仍能以较小剂量安全复用。由于致畸作用,二者对孕妇都应禁用。

可信指征和治疗原则

由于副作用少和辅助性疗效,ACE 抑制剂和 ARB 已广泛用于高血压的一般治疗。但在目前,很多专家都认为:糖尿病性肾病、非糖尿病性肾功能障碍和心衰应是以 ACE 抑制剂或 ARB 进行降压治疗的可靠指征。[11~13]随机试验已消除了这样的顾虑,即认为轻或中度肾功能障碍病人应禁用 ACE 抑制剂和 ARB,因为研究证明血钾增高和急性肾衰竭发生率极低,对肾有保护作用。接受 ACE 抑制和 ARB 治疗的病人,都须监测血清肌酐和钾,但治疗初期轻度特别是暂时性增高无需停药。

所有 ARB 的降压作用都大致相同。氯沙坦(losartan)是此类药物的原型,与其他 ARB 有两点不同:作用时间较短,单药治疗时须每日用药 2 次,还有排尿酸作用,这对高尿酸血症病人可能也是有利的。

α-肾上腺素能阻滞剂

作用机制

这类药物阻断去甲肾上腺素对血管 α 肾上腺素能受体的相互作用而使末梢血管扩张,故能使血压下降。因能使横纹肌血流增加,故能提高胰岛素敏感性。又因能使尿道平滑肌舒张,故能改善前列腺病症状。哌唑嗪(prazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)和特拉唑嗪(terazosin)选择性阻断 α_1 肾上腺素能受体,而酚苄明(phenoxybenzamine)则对 α_1 和 α_2 受体都有阻断作用。

副作用和禁忌证

最令人不安的副作用是立位低血压,但显效较慢的第二代药物发生这种反应的较少。

可信指征和治疗原则

嗜铬细胞瘤术前处理,似以酚苄明为首选药物。取得 α 受体阻滞后,应加用一种 β 受体阻滞剂,以防发生反射性心动过速。选择性 α_1 受体阻滞剂降压一般有效,尤其适用于有前列腺病的老人。必须注意的是 α 受体阻滞剂不可用于单药治疗,因为它的液体潴留作用能引起心动过速并使心衰充分暴露。[14]但如与利尿剂正确合用,就不存在禁忌问题。

中枢性交感神经阻滞剂

作用机制

中枢神经系统(CNS)中 α_2 肾上腺素能受体和咪唑啉受体(imidazoline receptors)兴奋,可使中枢性交感输出减低,而突触前 α_2 受体兴奋,则是反馈性抑制外周交感神经末梢去甲肾上腺素的释出。以上综合效应是使到达心脏和末梢循环中的交感性冲动减少。故心率减慢,心排出量减少,末梢血管阻力减低。

副作用和禁忌证

这些药物作为降压药虽极有效,但因副作用关系,临床应用受限。它们对 CNS 的主要作用是镇静、口干和抑郁。抑郁对现有中枢性交感神经阻滞剂都是禁忌证。但选择性较高的咪唑啉受体阻滞剂,这些副作用则较轻,欧洲已有这类药物。中枢性交感阻滞剂不可与 β 受体阻断剂合用,因可能发生高度心动过缓。利血平(reserpine)也能使交感神经末梢的去甲肾上腺素储存匮乏,引起剂量依赖量低血压。α 甲基多巴可致自身免疫性溶血性贫血和红斑狼疮。可乐定(clonidine)虽无后面这类副作用,但口服可乐定停药时**反弹性高血压**(rebound hypertension)也须重视。选用作用时间较长的药物如胍法辛(guanfacine)及可乐定贴剂,可使反弹性高血压减轻。

治疗原则

高血压难以控制的病人，加用中枢性交感神经阻滞剂可能收效。妊娠期间的非紧急性高血压，甲基多巴（商品名 Aldomet）仍为首选药物（第 253 章）。

直接扩血管剂

作用机制

米诺地尔（minoxidil）和肼屈嗪（hydralazine）都是强烈的超极化动脉扩张剂，由打开血管 ATP 敏感性钾通道而发挥作用。

副作用和禁忌证

由于对动脉的选择性扩张作用，二者都有强烈反射性交感性激活、心动过速和末梢水肿作用。肼屈嗪胃肠道外应用时，降压幅度甚难预测，可能发生极度血压下降的情况。长期大量口服肼屈嗪，可能发生狼疮样综合征。米诺地尔能引起弥漫性多毛症。

治疗原则

由于副作用，肼屈嗪大致已被双氢吡啶 CCB 类取代。但对妊娠的急性严重高血压，肼屈嗪仍为首选药物（第 253 章）。米诺地尔的主要适应证是慢性肾病的难控性高血压（第 117 章），但须与 β 受体阻滞剂合用，以防反射性心动过速过剧，还须用一袢利尿剂以防液体潴留过多。

联合疗法

有些药物联合应用，治疗高血压特别有效，有些则不宜联合应用。由于较大剂量利尿剂可使肾素－血管紧张素及交感神经系统反射性激活，防止这种激活可加用一种 ACE 抑制剂、ARB 或 β 受体阻滞剂，对血压有协同作用。固定剂量合剂中，HCTZ 剂量应为 12.5 mg（6.25 mg 更好）。遗憾的是很多固定剂量合剂中 HCTZ 含量是 25 mg，常属过高。HCTZ 与保钾利尿剂合用，可免除补钾之烦，但 HCTZ 组分剂量也嫌过高，须将片剂切半。

由于双氢吡啶 CCB 也能使血浆肾素和交感神经活力反射性增高，加用 ACE 抑制剂或 ARB 对血压有协同作用（对终器保护可能亦如此）。此外，大剂量双氢吡啶 CCB 可致踝水肿，因为这些药物主要是扩张动脉而非静脉，故皮肤循环中静水压增高。加用一种 ACE 抑制剂或 ARB，使静脉也像动脉一样扩张，即可防止这种静水压增高和踝部浮肿。反之，加用利尿剂是不能消除这种静水压性浮肿的。

不仅如此，双氢吡啶 CCB 与利尿剂合用，还因反射性神经体液过度激活而削弱对血压的协同作用。缺血性心脏病人除非已用 β 受体阻滞剂，一般不应与非双氢吡啶 CCB、可乐定及其他中枢性交感神经阻滞剂合用，因为这样的联合用药可能引起心动过缓和抑郁，老人更甚。拉贝洛尔（labetalol）虽以 α 受体阻滞作用推出，实际主要是 β 受体阻滞剂，故不应再与其他 β 受体阻滞剂合用。

血管肽酶抑制剂（vasopeptidase inhibitors）是一类新药，已进入末期临床研究，抑制 ACE 和中性内肽酶（NEP），此酶能分解内源性利尿钠肽（natriuretic peptides），从而使这些肽的利尿钠和扩血管作用增强。单是 NEP 抑制，对血压的影响微不足道，因为肾素－血管紧张素－醛固酮系统会被代偿性激活。但如由这种单一分子同时抑制 NEP 和 ACE，就能产生强烈的降压作用，这对收缩期高血压的治疗可能特别适用。但是临床安全性研究显示：第一种血管肽酶抑制剂发生危及生命的血管性水肿比常规 ACE 抑制剂多。ACE 抑制剂与 ARB 合用是否比二者单独用至极量时，对肾素－血管紧张素系统的阻滞作用更为完全，也在研究中。

影响血压控制的主要药物相互作用

葡萄柚汁（即使只是一杯）因能抑制细胞色素 P-450 3A4 系统（很多药物的首过代谢〈first-pass metabolism〉赖此进行）而能使双氢吡啶 CCB 的生物利用度提高。此作用以非洛地平（felodipine）最为显著，它是双氢吡啶类药物中生物利用度最低的，氨氯地平（amlodipine）和硝苯地平（nifedipine）其次，它们的生物利用度也较高。非类固醇抗炎药（NSAID）包括环氧合酶（COX）-2 抑制剂抑制肾脏排钠，能明显影响利尿剂的降压作用和其他肾素－血管紧张素系统阻滞药的降压作用。由于肾素和 Ang Ⅱ 水平下降是一种代偿机制，正常作用是拮抗容量依赖性高血压，NSAID 的升压作用在以 ACE 抑制剂为主的治疗中问题更大，因为它会使这种机制中断。阿司匹林日量如在 325 mg 以上，也会发生类似问题，但每日 81 mg 似不至此。

用药如何因人制宜?

最好是根据病人的确切遗传和表型标志,为每个病人提供联合药物治疗。如果没有这样的科学信息,可由肾素剖析来作此设计,即通过PRA测定,把原发性高血压分为两大病理生理亚类,(1)PRA<0.65,意为容积依赖性高血压,须以一种以上阻断肾素-血管紧张素系统的药物如β受体阻滞剂、ACE抑制剂或ARB为一线治疗。在高血压群体中,PRA为正态分布,水平最低的是盐皮质激素诱导的高血压,最高是肾血管性高血压,而在原发性高血压中测定值分布甚广。但是由于肾素释出的反馈性抑制和肾单位的进行性缺失,随着慢性高血压病情和病程的增加,都会发生PRA的继发性减低,任何病因性高血压莫不如此。以肾素为导向的治疗是否能改善高血压的转归,仍待澄清。

药物遗传学检查,是另一可能渠道。现知有几种单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism),以特定药物治疗,血压下降更多。但是报道的疗效中,没有一种降压效果大到足以提出特异性治疗建议。

对多数病人来说,当前的建议是根据共存疾病和争取对心血管和肾的最佳保护来选择药物(表63-6)。

美国黑人的高血压

美国黑人高血压的血浆肾素水平较低,可能提示容积依赖性高血压,需以利尿剂治疗。但另一方面,血浆肾素水平较低,也可能是高血压病程较长、病情较重引起的,或因伴有肾硬化(nephrosclerosis)所致,而后者是以ACE抑制剂治疗为主的可靠指征(见后文)。ACE抑制剂或β受体阻滞剂单药治疗,对黑人老年高血压男子的降压作用,不如白人男子。重要的是:如ACE抑制剂、ARB或β受体阻滞剂用量较大,同时合用一种噻嗪类利尿剂(或低钠膳食),降压作用即可加强,种族差异似不复存在。由于多数高血压病人为使血压达标,都须采用联合治疗,特别是高血压较重,另有心血管危险因素的病人,因此在现代临床实践中,以单药完成治疗的情况已越来越少了。

有肾单位硬化的高血压病人

高血压是慢性肾衰竭的第二种最常见病因(第117章),约占25%病例。估计高血压性肾硬化是肾人球小动脉高度狭窄,造成慢性肾小球缺血所致。蛋白尿一般甚轻(<0.5 g/24 h),如蛋白尿程度甚重,或别无其他靶器官损害(视网膜病,左室肥大),诊断即有可疑。轻至中度非糖尿病性肾功能障碍现在认为是采用以ACE抑制剂为主的降压治疗的可靠指征。[●]ACE抑制剂主要是使肾出球小动脉扩张,从而使小球内高压(intraglomerular hypertension)减低。与此相反,动脉扩张剂如双氢吡啶CCB如未与ACE抑制剂或ARB合用,主要是使人球小动脉扩张,故使小球内高压增长更甚。对肾脏微循环的这种不利影响,使它对系统血压的降压良效为之失色。双氢吡啶CCB单药治疗还会使交感神经和肾素-血管紧张素系统活力反射性增高,而使肾小球压增长更甚。反之,ACE抑制剂单药治疗可使非糖尿病性肾功能障碍病人的交感性活力减低。中度高血压性肾硬化、基线蛋白尿的美国黑人,以ACE抑制剂雷米普利(ramipril)为主的降压疗法,在减慢肾衰竭的发展上,优于以双氢吡啶CCB(氨氯地平)为主的降压疗法。只有在血清肌酐水平比基线高出30%以上或血清 K^+ >5.6 mmol/L时,才须撤出ACE抑制剂。

糖尿病性高血压病人

高血压在一般成年人口中患病率为25%,而在糖尿病人中可达70%,也是使心肌梗死、卒中、心衰、微血管并发症和糖尿病性肾病发展为末期肾病(第242章)风险增加的主要因素。为减少这些风险,现为治疗提出3项原则:**首先,所有糖尿病人血压都应降至130/80 mmHg以下。**[●]强烈降压治疗已一再证明比不很强烈的降压疗法更能使糖尿病人的心血管和微血管终点转归大为减少。如一项研究指出:舒张压降至81 mmHg而非85 mmHg时冠心病事件的发生减少60%,卒中减少43%;死亡率减低77%,尤为瞩目。糖尿病人严控血压对心血管系统的好处,真是怎么强调都不算过分,因为这已超越对血糖的严格控制,而且能取得累加效果。血压严加控制,还是减慢糖尿病性肾病发展的关键。对那些已有重度蛋白尿的病人(>1 g/24 h),血压降至125/75 mmHg以下,还能使肾脏得到更多保护。

其次,要使血压达到这样严格的目标,通常都须应用3~4种药物。据大多数专家意见,首先要用的

表 63-6

降压药治疗因人制宜的考虑

药物类别	可靠指征	主要禁忌	副作用
利尿剂	多数高血压 孤立性收缩期高血压	痛风(相对)	血钾减低 血钠减低 高甘油三酯血症 高尿酸血症 勃起功能障碍 葡萄糖耐受不良,2 型糖尿病 间质性肾炎(袢利尿剂)
β 受体阻滞剂	心绞痛 MI 后 CHF 快速型心律失常	心脏传导阻滞 哮喘和 COPD 抑郁 末梢血管病(相对) 运动员(相对)	心脏传导阻滞 CHF 支气管痉挛 抑郁 2 型糖尿病 肢体发凉 噩梦
ACE 抑制剂	糖尿病性肾病 高血压性肾硬化 CHF MI 后 左室功能失常	妊娠 双侧肾动脉狭窄 高钾血症	咳嗽 血钾增高 血管性水肿 白细胞减少 胎儿毒性
ARB	糖尿病(2 型)性肾病 CHF ACEI 咳嗽	妊娠 双侧肾动脉狭窄 高钾血症	高钾血症 血管性水肿(极少) 胎儿毒性
双氢吡啶 CCB	心绞痛 孤立性收缩期高血压(特别是糖尿病者)	同慢性肾病时单药治疗	头痛 潮红 踝水肿
非双氢吡啶 CCB	心绞痛	心脏传导阻滞 CHF	心动过缓 一度房室传导阻滞 便秘(常甚重) 收缩功能更差
α 受体阻断剂	前列腺肥大 嗜铬细胞瘤	同高血压单药治疗 立位低血压	直立性低血压 药物耐受性(无利尿剂治疗时) 踝水肿 CHF

ACE = 血管紧张素转化酶;ARB = 血管紧张素受体阻滞剂;CCB = 钙通道阻滞剂;CHF = 充血性心力衰竭;MI = 心肌梗死。

是一种 ACE 抑制剂或 ARB,第二是利尿剂,第三是双氢吡啶 CCB 和(或)β 受体阻断剂。理由如次:

第三条治疗原则是高血压性糖尿病人应以 ACE 抑制剂或 ARB 为首选药物,因为大量资料证明这些药物具有特异性肾脏保护作用,可能对心脏也是如此。[●●●]1 型糖尿病并有肾功能障碍是选用 ACE 抑制剂为主的降压疗法可靠指征。根据近来检查肾转归的 3 项多中心协作研究得出的一致结论,现在有些专家把 2 型糖尿病并有肾功能障碍考虑为以 ARB 为主的降压法可靠指征,因为 2 型糖尿病人中,尚未见到以 ACE 抑制剂为主的类似治疗资料。[●●]但是单用 ACE 抑制剂或 ARB,很少能使糖尿病合并肾功能障碍的病人,达到血压严控目标。一般都须以袢利尿剂来使扩充的血浆容积减低。通常还须动用一种双氢吡啶 CCB 以取得协同性降压作用。但应在已用 ACE 抑制剂或 ARB 进行降压治疗后,再来启用双氢吡啶 CCB。有冠心病时,还应加用一种 β 受体阻滞剂;糖尿病和心衰病人中,有冠心病的很多。

高血压并有冠状动脉疾病

为减低冠心病者的心肌需氧量,降压治疗要防止

不要因为血压降低而发生反射性心动过速。β受体阻滞剂和CCB既能降压又有抗心绞痛作用，但双氢吡啶CCB如未用β受体阻滞剂即不宜应用。发生心肌梗死的高血压病人(第69章)，应用β受体阻滞剂；大多数慢性心衰病人，也应给予较小剂量。几乎所有左室收缩功能失常病人都须用ACE抑制剂，心肌梗死后病人即使尚无心室功能失常，亦可考虑(第69章)。心血管风险极高，但尚未发现左室功能失常的病人，ACE抑制剂雷米普利(10 mg/d)对心血管转归的影响，未必是单由降压作用所能解释的。

老人的孤立性收缩期高血压

孤立性收缩期高血压(isolated systolic hypertension)的老年病人，收缩压从160 mmHg以上降至150 mmHg以下的好处，已被充分证实，可使卒中减少30%，心肌梗死减少23%，心血管总死亡率减低18%，还可使痴呆的进展放慢。[6,11]

老年人由于药物代谢较慢，体位性自主神经反射较慢，患冠心病的较多，因此降压药须由小量开始，剂量调整也要从缓(历时数月)。调整生活方式如减轻体重和中度限盐，可使需用药量减低。为防止发生立位低血压，应按站立时血压调整药量。如无糖尿病，一线首选药物应为小剂量噻嗪类利尿剂(配用一种保钾利尿剂)，因为已证明此举可使心肌梗死、卒中和骨质疏松风险减低。HCTZ可能须配用一种ACE抑制剂、ARB或β受体阻滞剂。但老人选用β受体阻滞剂，应只限于有冠心病者，并须慎用，因老人更易发生心脏传导阻滞，影响运动耐量，或引起抑郁。伴有糖尿病的高血压老人，很多专家首选双氢吡啶CCB(配用一种ACE抑制剂或ARB)，因为这样治疗的心血管转归，比以噻嗪类为主治疗更好。[11]对血压在140～160 mmHg间的老人孤立性收缩期高血压，是否应予治疗，尚未见到研究资料，但多数专家都认为，在有关资料尚付缺如的情况下，还是主张给予治疗，以防止收缩期高血压发展加剧。为防发生心肌缺血，须争取使收缩压降至140 mmHg以下，如舒张压(即冠脉血流灌注)已降至65 mmHg以下，可能须将降压药减量。

卒中的二级预防和降压

现在大多数专家都不主张在急性卒中期间降压(第440章，第441章)。中年和老年人卒中或短暂缺血性发作，临床情况稳定至少2周后，以噻嗪类利尿剂吲达帕胺(indapamide)加ACE抑制剂培哚普利(perindopril)使血压下降12/5 mmHg，可使卒中再发风险减低43%，无论高血压还是血压正常病人都是如此。因此对这类病人的合理处置是：以噻嗪类利尿剂开始，必要时加用ACE抑制剂或另加药物，以数月时间使血压徐缓下降。[12]

女子高血压性病变

与口服避孕剂有关的高血压

口服避孕剂(oral contraceptives)特别是当前应用的小剂量雌激素制剂，大多数妇女血压都会增高，但很少大幅度增高至高血压范围。发生机制不详，但35岁以上、体重超重而又抽烟的妇女，似更易发生。如发生高血压，即应停止口服避孕剂，改用其他避孕方法。

妊娠高血压

高血压是妊娠期间最常见的非妇科并发症，约见于10%孕妇(第253章)，其中约1/3是慢性高血压，2/3是先兆子痫(preeclampsia)所致，后者的定义是妊娠20周后，血压>140/90 mmHg，伴有蛋白尿和病理性水肿，有时还有肝肾改变，并有发生惊厥趋势(子痫)。考虑到当前妇女生育倾向(35岁以上生育)，孕妇中慢性高血压的发生率正在增加。孕妇慢性高血压，首选治疗药物仍为α-甲基多巴，先兆子痫则仍首选肼屈嗪。在后面这种情况下，硫酸镁预计仍是预防惊厥发作的有效药物，但本品虽为扩血管剂，对血压作用仍不肯定。

绝经后高血压

大规模临床试验证明：口服雌激素补偿疗法对血压为中性影响。血压正常的妇女，经皮吸收的雌激素贴剂对血压影响甚小，但都是使血压轻微减低。现在尚不清楚：避开肝首过代谢的用药方法，是否会使雌激素补偿疗法的降压作用暴露出来。

表 63-7

高血压危象的注射疗法

药物	剂量	作用开始	注意事项
注射用扩血管剂			
硝普钠	0.25 ~ 10 μg/(kg · min) IV 输注	立即	长期应用可致硫氰酸盐中毒
硝酸甘油	5 ~ 100 μg/min IV 输注	2 ~ 5 min	头痛,心动过速,耐受性
尼卡地平	5 ~ 15 mg/h IV 输注	1 ~ 5 min	长期应用可致长期低血压
甲磺酸非诺多泮	0.1 ~ 0.3 μg/(kg · min) IV 输注	1 ~ 5 min	头痛、心动过速,眼压增高
肼屈嗪	剂团量 5 ~ 10 mg IV 或 10 ~ 40 mg IM 每 4 ~ 6 h	10 min IV 20 min IM	难以预测,血压下降过度;心动过速;心绞痛加剧
依那普利拉	0.625 ~ 1.25 mg q6h IV 剂团量	15 ~ 60 min	难以预测,血压下降过度;双侧肾动脉狭窄者急性肾衰竭
注射用肾上腺素能受体阻滞剂			
拉贝洛尔	20 ~ 80 mg IV 缓注,q 10 min 或 0.5 ~ 2 mg/min IV 剂团量	5 ~ 10 min	支气管痉挛,心脏传导阻滞,立位低血压
美托洛尔	5 mg IV q 10 min × 3	5 ~ 10 min	支气管痉挛,心脏传导阻滞,心衰,可卡因诱导性心肌缺血加剧
艾司洛尔	500 μg/kg 3 min IV,以后 25 ~ 100 mg/(kg · min) IV 输注	1 ~ 5 min	支气管痉挛,心脏传导阻滞,心衰
酚妥拉明	5 ~ 10 mg IV 剂团量 q 5 ~ 15 min	1 ~ 2 min	心动过速,立位低血压

顽固性高血压

顽固性高血压(resistant hypertension)是指虽经适当剂量的 3 种不同类别药物治疗,血压仍不低于 140/90 mmHg,这是病人被转住高血压专家处就诊的最常见原因。临床实践中,顽固性高血压一般都不外以下 4 种情况:(1)假顽固性;(2)药物治疗不足;(3)病人不合作或摄入升压药;(4)继发性高血压。假顽固性高血压是由于白大衣效应或惊恐发作,最好由机动监测来诊断。看似药物顽固性的最常见原因是未进行适当利尿治疗,即未用利尿剂,肾功能正常病人误用袢利尿剂,次数不多的短效袢利尿剂(如每日一次呋噻米),或肾功能障碍病人服用噻嗪类利尿剂等。必须注意:血清肌酐 1.2 ~ 1.4 mg/dL 范围甚至更低时,亦可存在明显肾功能障碍。药物治疗方面的其他常见缺点如只凭单药治疗,剂量不足等。抗性高血压还有几种与病人行为有关的常见原因:在药物治疗上不合作,在生活方式的调整上不合作(肥胖,高盐膳食,饮酒过多),或习惯性摄入升压物如拟交感胺类(烟草,可卡因,苯丙胺,含苯福林成分的草药)或 NSAID,后者可使肾脏潴钠。排除以上这些顽固性高血压原因后,就应注意追查继发性高血压病因(见前文)。

急性严重高血压

所有到急诊室求治病人中,约 25% 是以高血压而来的。高血压急症即血压急剧增高,并有靶器官进行性功能失常如心肌或脑缺血(梗死),肺水肿,肾衰竭等。**高血压急症**(hypertensive urgencies)是指血压急剧增高但无进行性靶器官功能失常征象。因此区别对待的关键是病人的临床状态而不是血压的绝对水平。血压慢性增高即使已甚严重,也无需紧急处理。**高血压危象**(hypertensive emergency)的临床全貌是病情危重,血压 > 220/140 mmHg,并有头痛、神志混浊、视力模糊、恶心呕吐、惊厥发作、Ⅲ或Ⅳ度高血压性视网膜病、心衰、少尿等征象。高血压危象须立即收入重症监护室(ICU)静脉输注和持续血压监测,而高血压急症常仍以口服药治疗,并在 24 ~ 72 小时内适当安排门诊随诊。最常见的高血压性心脏危象包括急性主动脉夹层形成(aortic dissection)(第 75 章)、冠状动脉旁路移植术后高血压(第 71 章)、急性心肌梗死(第 69 章)、不稳定型心绞痛(第 68 章)等。其他高血压危症如子痫(第 253 章)、头部外伤(第 431 章)、重度躯体烧伤(第 108 章)、手术后血管缝线处出血、前后鼻孔填塞未能控制的鼻出血等。神经性危症如急性缺血性卒中、出血性卒中、蛛网膜下腔出血、高血压脑病(hypertensive encephalopathy)等,可能很难相互鉴别(第 439 章 ~ 第 441 章)。高血压脑病(第 441 章)的特征是严重高血压性视网膜病(网膜出血、渗出,有时乳头水肿)和后部脑白质病(主要累及顶区白质),可由脑 MRI 或 CT扫描见到。新发局灶性神经缺失提示卒中还在演变

表 63-8

特发型高血压危象的注射疗法

危象类型	特异疗法
心脏型	
心肌缺血或梗死	β受体阻滞剂 + 硝普盐(或尼卡地平);调整至消除缺血
心衰	呋噻米 + 硝普盐(或非诺多泮)
主动脉夹层形成	β受体阻滞剂 + 硝普盐使 SBP 20 分钟内减至 <120 mmHg
心脏手术后高血压	尼卡地平
血管型	
缝线处出血	尼卡地平;调整至使出血停止
鼻出血失控	硝普盐 + 短效抗焦虑药
神经型	
高血压脑病	硝普盐或尼卡地平或非诺多泮
演化中急性卒中	不用降压药(有争议)
蛛网膜下出血	尼莫地平
肾型	
血尿或肾功能急性破坏	非诺多泮
儿茶酚胺过多	
嗜铬细胞瘤	酚妥拉明或硝普盐 + 拉贝洛尔
可卡因或苯丙胺	酚妥拉明或硝普盐 + 拉贝洛尔
可乐定停药	可乐定
妊娠性	
先兆子痫或子痫	惊厥时 $MgSO_4$,甲基多巴 + 肼屈嗪使 DBP 降至 <90 mmHg(口服硝苯地平和口服拉贝洛尔为剖腹产前二线药物)

SBP = 收缩压;DBP = 舒张压。

仿 Calhoun DA. Hypertensive crisis. In Oparil S and Weber MA (eds). Hypertension: A Comparison to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp715 - 718.

中,故高血压处理必须采取更加保守的方式(第440章)。

对大多数其他高血压危象,注射疗法的目的都是控制和逐渐降低血压。通常在第1小时中,使最初增高的动脉压先降10%,以后3~12小时中,再降15%,使血压降至约170/110 mmHg。以后48小时,再把血压降至比较正常的水平。主要例外是主动脉夹层形成(第75章)和手术后血管缝线处出血,二者都要求以更快得多的时间,使血压恢复正常。而在其他大多数情况下,把血压迅速矫治到完全正常水平,实无必要,且会把病人置于脑、心、肾缺血的高危境地。须知慢性高血压时,脑自体调节已建立在高于正常的水平。这种代偿性调节可以防止血压极高时的组织灌注过度(颅内压增高),但在高血压过快下降的情况下,也会发生组织灌注不足(脑缺血)(第440章)。冠心病患者在ICU中舒张压降低过快或过甚,能诱发心肌缺血和梗死。

在血压得到急性控制后,口服拉贝洛尔和双氢吡啶CCB,是停止注射疗法以便迁出ICU的最佳药物。为解除扩血管剂输注疗法所致继发性容积扩充带来的耐药性,常需静注数剂呋噻米。

因高血压危象收入ICU的病人,都应想到继发性高血压病因的可能。当血压还在峰值时(进入ICU的最初24小时),留尿送检24小时尿中儿茶酚胺或血浆去甲肾上腺素(normetanephrine)与肾上腺素(metanephrine)如属正常,即可有效排除嗜铬细胞瘤(第241章)。在病人迁出ICU但尚未出院前,应再排除肾动脉狭窄和其他继发性病因(第124章)。

高血压危象的注射用药

硝普钠(sodium nitroprusside)是一氧化氮供体,可使动脉和静脉扩张,也是最为人熟知的药物,因为它能使血压迅速受控(表63-7,表63-8)。静脉注射硝酸甘油是另一一氧化氮供体,心肌缺血及梗死情况下,可用于中度高血压的降压,但其降压作用的预测性不如硝普钠。尼卡地平(nicardipine)是注射用双氢吡啶CCB,尤其适用于手术后心脏病人。非诺多泮(fenoldopam)为选择性多巴胺-1受体激动剂,可使体、肾血管扩张,肾小球滤过、尿钠排出和尿量增多。静脉注射拉贝洛尔也是高血压危象的有效疗法,特别是在心肌缺血而心室功能尚佳的情况下。

高血压急症的口服药物

因高血压急症而来急诊科求治的病人,大多都是未遵嘱用药或所用药物治疗不足。为便于对药物治疗

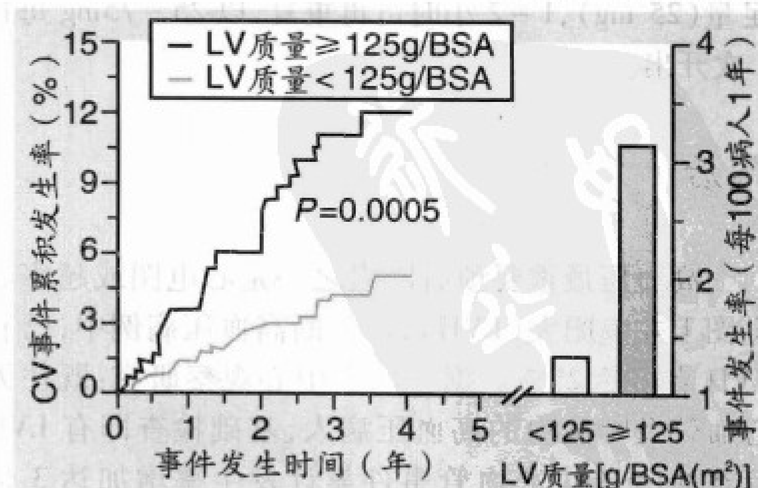


图 63-10 超声心动图上有和无左室肥大的高血压病人心血管(CV)事件累积发生率(左)和总发生率。左室肥大含义为左室(LV)质量指数 >125 g/体表面积(BSA)。(由 Verdeechia P, Carini G, Circo A, et al. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 1829 - 1835.)

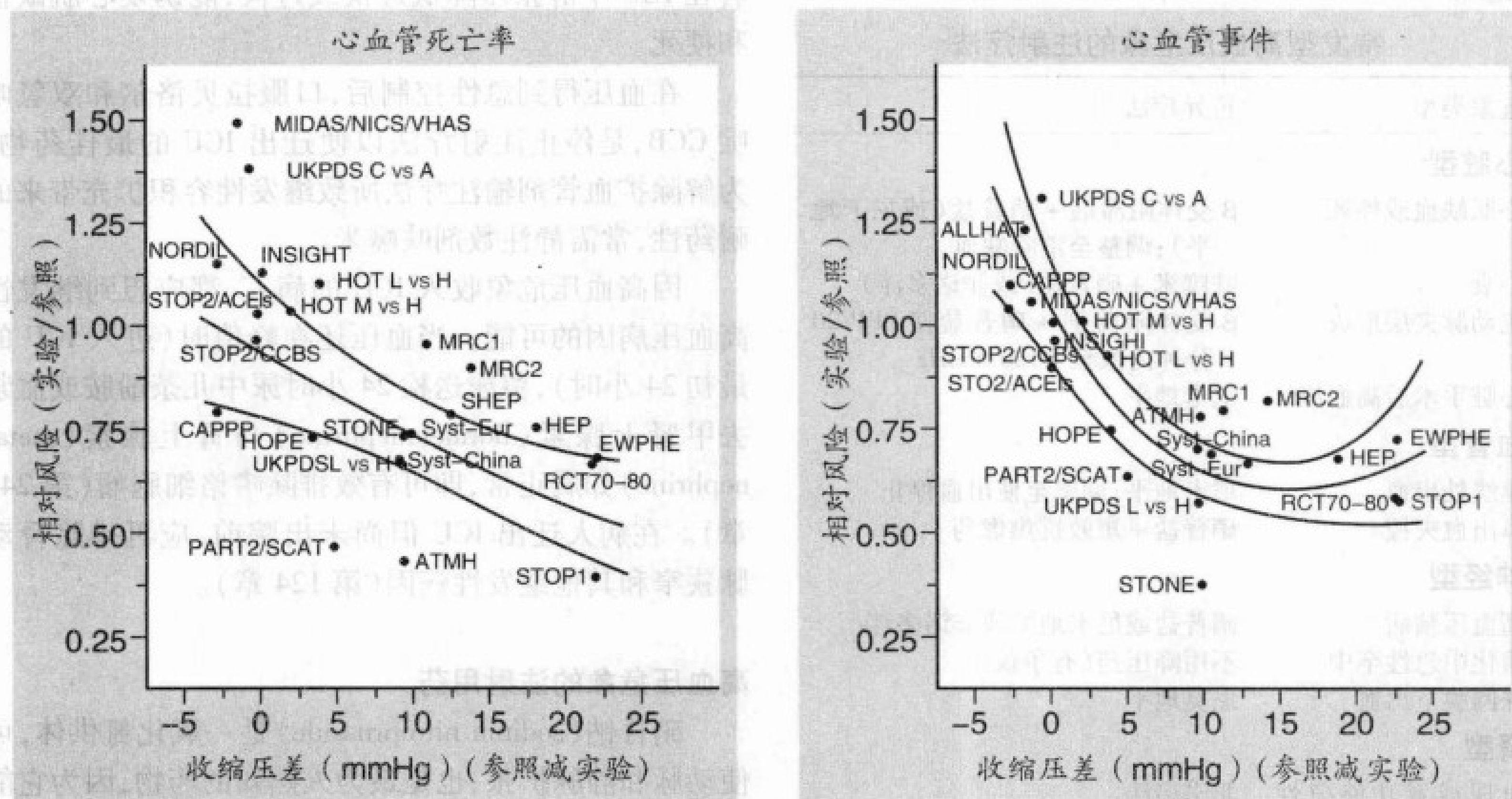


图 63-11 随机对照干预的荟萃分析。安慰剂与积极治疗或高血压治疗不强与较强组间收缩压差异，与致死或非致死性心血管事件相对风险对照作图。在本回归分析所用95%置信区间内，大量试验记录表明：由不同降压治疗得到的心血管死亡率下降，与血压下降幅度为线性关系。（由 Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. Lancet, 2001, 358: 1305 - 1315.）

进行必要的改变，门诊随访应安排在72小时内。在短暂间歇期中对病人进行处理，拉贝洛尔200～300 mg有效，2～3小时后可再重复，以后改为每日2次。如对β受体阻滞剂禁忌，可用可乐定，始量0.1～0.2 mg，以后每小时再给0.1 mg。用至0.1～0.2 mg每日2次时即可出院。卡托普利为短效ACE抑制剂，口服后15～30分钟内降压，应先试用小量(6.25 mg)以防血容量不足病人血压下降过甚，以后再口服足量(25 mg)，1～2小时可再重复，以25～75mg每日2次开出。

预后

高血压最重要预后因素之一是心电图或超声心动图上左室肥大(LVH)，新诊断高血压病例中，已有LVH者多达25%。据一项多中心观察研究：既往无心血管及肾病史的高血压病人，基础检查即有LVH存在的，4年中心血管事件累计发生率增加达3倍(图63-10)。

由于LVH的预后意义已极明确，因此很多研究都在关注降压治疗能否使LVH消失的问题。据大多为单药治疗试验的荟萃分析，ACE抑制剂可使左室质量减低11%～12%，噻嗪类利尿剂为8%，而β受体阻滞剂只减低5%。与此相反，因主动脉瓣狭窄而作瓣膜置换术的病人，手术后收缩负荷几近完全正常，左室质量迅速剧减35%。降压药试验结果令人相对失望，可能与单药治疗时收缩负荷未完全正常化有关，但也没有证据显示对LVH的不同影响应成为选用降压药的主要决定因素。

随机对照试验已充分证明：联合疗法的强劲降压作用，可使与高血压未治或治疗不足有关的致死与非致死性心血管事件的发生风险大为减低。在取得进一步证据前，现在的结论仍旧是：这些心血管疗效大多来自血压下降本身，而不是受惠于选用特定类型的降压药物(图63-11)。

虽然临床随机试验资料已给人留下深刻印象，但是进一步加强降压治疗，能不能使与未治高血压有关的心血管与肾病风险增加的情况完全恢复正常，仍待澄清。据瑞典哥腾堡一家大型高血压转诊医院资料，他们以利尿剂和β受体阻滞剂对原为中年男子的高血压进行长达20年的治疗，血压降至160/90～95 mmHg的目标，但未使心肌梗死风险完全恢复正常。经治病人风险仍居高不下，与相关危险因素如抽烟、血脂增高等的存在有关，从而强调说明了全面降低危

险因素和进一步强烈降压的必要。现在尚无随机试验资料足以说明:强化降压治疗,使血压降到比现行标准更低水平,能否使心血管发病率与死亡率以及末期肾病风险进一步减低。**由于随机试验的观察时间都较短(一般<5年),因此临床长期降压治疗对过早病废和死亡的保护作用也许是估计不足的。**如"弗拉明汉心脏研究"指出:对中年人高血压持续20年的治疗,已使心血管总死亡率下降60%,这比大多数随机试验得到的结果都好得多,尽管在20世纪50年代至70年代开始的降压要求还不像现在这样严格。

A 级论证文献

❶Whelton PK, Appel IJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons—A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA, 1998, 279: 839 – 846.

限钠减肥治疗老人高血压的非药物随机对照试验。

❷Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approahes to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med, 2001, 344: 3 – 10.

减低膳食钠量和膳食疗法对血压的影响(专题研究报告)。

❸Xin X, He J, Frontini MG, et al. Effects of alcohol reduxtion on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trial. Hypertension, 2001, 38: 1112 – 1117.

减少饮酒量对血压的影响(随机对照试验的荟萃分析)。

❹T-Tolbert N, Dengel D, Brown M, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. Am J hypertens, 2000, 13: 44 – 51.

特发性高血压老人急性运动后的动态血压测定。

❺Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. Lancet, 2001, 358: 1305 – 1315.

心血管保护与降压的荟萃分析。

❻The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, 2003, 288: 2981 – 2997.

高危高血压病人随机接受ACE抑制剂、钠通道阻滞剂或利尿剂的主要转归(专题研究报告)。

❼Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American setting: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens, 2002, 4: 393 – 404.

降压降脂疗法预防心脏病发作的专题研究,报道血压控制对北美病人不同情况下的预测作用。

❽Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Mata-analysis of outcome trials. Lancet, 2002, 355: 865 – 872.

老人孤立性收缩期高血压已治和未治风险的荟萃分析。

❾Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet, 2000, 355: 1955 – 1964.

ACE抑制剂、钙通道拮抗剂和其他降压药治疗作用的前瞻性随机试验。

❿Lewis Ej, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 851 – 860.

血管紧张素受体拮抗剂厄贝沙坦对2型糖尿病所致肾病患者的肾脏保护作用。

⓫Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. JAMA, 2002, 288: 2421 – 2434.

降压和降压药类别对高血压性肾病进展的影响(专题研究报告)。

⓬Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, N Engl J Med, 2001, 345: 861 – 869.

洛沙坦对2型糖尿病和肾病患者肾与心血管转归的影响。

⓭Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 870 – 878.

厄贝沙坦对2型糖尿病患者发生糖尿病性肾病的影响。

⑭ALLHAT Officers and Coordinators. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, 2000, 283: 1967 – 1975.
随机接受多沙唑嗪及氯噻酮对高血压病人重大心血管事件的影响(专题研究报告)。
⑮Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diahetes (UKPDS 36): Prospective observational Study. BMJ 2000; 321: 409 – 412.
收缩压与2型糖尿病人大小血管性并发症关系的前瞻性研究。
⑯Liu L, Wang JG, Gong I, et al. Comparison of active treatment and placebo for older patients with isolated systolic hypertension. J Hypertens, 1998, 16: 1823 – 1829.
积极治疗与安慰剂对老人收缩期高血压的比较。
⑰Tuomilehto J, Rastenyte D, Berkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Investigators. N Engl J Med, 1999, 340: 677 – 684.
钙通道阻滞对老人糖尿病和系统性高血压的影响(欧洲专题研究报告)。
⑱PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001, 358: 1033 – 1041.
6105例曾患卒中或短暂缺血性发作者以培哚普利为主的降压治疗随机试验。

推荐阅读

August P. Initial treatment of hypertension. N Engl J Med, 2003, 348: 610 – 617.
高血压初期治疗的评述。
Chobanlan A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Repot. JAMA, 2003, 289: 2560 – 2572.
美国联合委员会就高血压的预防、发现、检查和治疗提出的报告，也是有关这方面提出的最新指导原则。
Kaplan NM: Kaplan's Clinical Hypertensions. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002.
名著:《卡氏临床高血压》，第8版。
Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell, 2001, 164: 545 – 556.
人类高血压的分子机制。
Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. JAMA, 2003, 289: 2534 – 2544.
不同一线药对降压治疗的健康结局荟萃分析(网上)，结论为小剂量利尿剂是最有效的一线治疗药。
Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med, 2003, 348: 583 – 592.
作者等的研究证明ACE抑制剂对老人高血压比利尿剂为优。

(王贯才 译; 严丽洁, 王小磊 校)

第64章
肺动脉高压

Robyn J. Barst

肺动脉高压(pulmonary hypertension)是很多心肺疾患时的伴随现象,此时肺血管床状况往往成为临床表现、病理经过和是否适合手术治疗的主要决定因素。预后情况差异很大,决定于肺动脉高压病因和诊断时的病情轻重。虽然对肺循环的认识已经取得长足的进步,但是为什么看来肺动脉压力增高程度相同的病人,临床表现却大相径庭,此中原委仍未明了。

定义

肺循环是低阻力、高扩张性循环管道。正常人平卧时收缩压约15~25 mmHg,与此相当的舒张压是5~10 mmHg(表64-1)。平均驱动压(driving pressure)(即肺动脉平均血压与左房压力之差)约10~12 mmHg,相当于体循环的1/8。由于在体肺循环间无任何沟通的情况下,两套循环的血流量(心排出量)是相同的,肺血管阻力约为体血管阻力的1/8。肺循环汇集的庞大截面,是形成低阻抗的原因,这由肺阻力血管中肌肉稀少、每次收缩时肺动脉树大量血流的涌出、肺动脉树的巨大容量和可膨胀性以及大量小血管储备待用等情况,亦可看出。运动时,肺血流增多。肺血管阻力也因新肺血管床的投入和已开启血管的管径增大而减低。经此调度,肺血流大量增加也只会使肺动脉压中度增加。成人在海平面的平均肺动脉压休息时>25 mmHg或运动时>30 mmHg,即被认为是肺动脉高压。在海平面,这样的水平对成人是轻度增加,但对居住在高原地区的成人还是正常的。

流行病学

成人肺动脉高压的最常见病因是肺病,特别是慢性阻塞性肺病(COPD)。估计每年约30 000人死于COPD,其中很多人都有肺动脉高压,死于由此所致右室衰竭(第88章)。间质性肺疾病(第88章)、囊状纤维变性(第86章)、睡眠性呼吸暂停综合征(第96章)以及职业性和其他接触所致肺病等,慢性缺氧时,也常发生继发性肺动脉高压。美国每年约200 000人死于急性肺栓塞(第94章),常因急性严重肺动脉高压而发生急性右室衰竭。此外,肺动脉高压还见于慢性或复发性肺栓塞病人(无论栓塞物质来自何处)。

原发性肺动脉高压(PPH)的发生率,在一般群体中,估计每年每百万人中约有1~2名新诊断病例。其他疾病患者中的肺血管病患病率尚未明了,但门脉高压(第156章)病人及人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者(第415章)中,似有1%~2%为肺动脉高压。胶原血管病患者中的肺动脉高压发生率不一,系统性硬化(硬皮病,第281章)约2%~35%,局限性皮肤系统性硬化病人中可达50%。有人报道混合型结缔组织病(第290章)病人中,23%~53%有肺动脉高压,系统性红斑狼疮(第280章)病人中为1%~4%,而在类风湿性关节炎(第278章)、Sjögren综合征(第282章)和皮肌炎(第283章)病人中则很少见。PPH

表64-1
海平面(休息及轻度运动时)和高海拔地区(休息时)成人肺血流动力学正常值

	海平面		海拔(~15 000英尺)
	休息	轻度运动	休息
肺动脉压(平均),mmHg	20/10(15)	30/13(20)	38/14(26)
心排出量,L/min	6.0	12.0	6.0
左房压力(平均),mmHg	5.0	9.0	5.0
肺血管阻力,U	1.7	0.9	3.3

由 Barst RJ. Proceedings of XXI ESC. Barcelona, August 28 – September 1, 1999.

表 64-2

肺动脉高压危险因素及相关情况

药物和毒素

肯定

阿米雷司

芬氟拉明

右芬氟拉明

毒性油菜子油

很可能

苯丙胺

L-色氨酸

可能

去氧麻黄碱类

可卡因

化疗药(如丝裂霉素C、卡莫司汀、依托泊苷、环磷酰胺、博来霉素)

不可能

抗抑郁剂

口服避孕药

雌激素疗法

抽烟

人口和医疗情况

肯定

性别

可能

妊娠

系统性高血压

不可能

肥胖

疾病

肯定

HIV感染

很可能

门脉高压或肝病

胶原血管病

先天性心脏体-肺分流

可能

甲状腺病

HIV=人类免疫缺陷病毒。由 Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension: An overview of treatment and goals. In Rich S, McLaughlin V (eds). Clinics in Chest Medicine. Philadelphia: WB Saunders, September 2001.

还可见于自身免疫现象时,包括 Raynaud 综合征、抗核抗体阳性、自身免疫甲状腺病等。另据报道,二尖瓣狭窄(第72章)及左室功能失常(第55章)时,约5%病例肺动脉反应性增高,可能是反映肺动脉高压的遗传素因。

肺动脉高压也许是遗传素因(genetic predisposition)与外界接触相互作用的结果。危险因素可按其与肺动脉高压相关性强弱和可能的病原作用来分类(表64-2)。与服用食欲抑制剂如芬氟拉明(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)有关的肺动脉高压风险,是随服药时间的延长而增加的。

与先天性体-肺分流(即 Eisenmenger 综合征,第65章)有关的肺血管阻塞是在经历肺血管阻力减低和肺血流量增多期后发生的。肺血管阻塞病的高发率说明:即使其他所有死亡原因都能消除,这些病人中也有约1/3最终死于肺血管病。为什么有些病人第1年就发生不可逆性肺血管阻塞病,而有些病人心脏的先天性缺陷相同,二三十岁或以上就肺血管病而言仍能手术矫治,原因何在,现仍未详。房间隔次生孔(卵圆孔)缺损(第65章)病人中,约6%~9%有 Eisenmenger 综合征,与缺损大小无关。与此相反,大型室间隔缺损及大型动脉导管未闭都会发生 Eisenmenger 综合征。虽然女性中次生孔房间隔缺损比男性多出一倍,但女性次生孔房间隔缺损病人中 Eisenmenger 综合征更多(有些病例分析中为5:1),这与 PPH 时的情况(2:1)是相似的。鉴于其他先天性心脏缺陷时 Eisenmenger 综合征风险都与性别无关,因此使人怀疑有些 Eisenmenger 综合征的房间隔缺损病人是否真有 PPH。

遗传学

遗传性(家族性)PPH患病率现仍未详,但在所有

表 64-3

先天性心脏病患者发生肺血管病的风险*

损害	%	总人数	涉危人数
室间隔缺损	30	9000	3000
动脉导管未闭	9	2700	900
房间隔缺损	7	2100	700
房室间隔缺损	3	900	800
主动脉瓣狭窄	5	1500	0
肺动脉瓣狭窄	7	2100	0
主动脉缩窄	6	1800	0
四联征	5	1500	200
大动脉异位	5	1500	500
动脉干	1	300	300
右心发育不良	2	600	50
左心发育不良	1	300	0
右室双出口	0.2	60	60
肺静脉连接完全反常	1	300	300
单室心	0.3	90	90
其他	17.5	5250	2625
总计	100	30 000	9525(32%)

*假定每年出生300万婴儿,先天性心脏病发生率为1%。源自 NHLBI Pediatric Cardiology Workshop. Frontiers in Pulmonary Hyertension. Bethesda, Author, 1985.

病例中至少占6%,也许还远大于此。家族性PPH似为常染色体显性遗传病,外显率和遗传预测性低或不完全。有家族性PPH病人的家庭成员,有生之年发生PPH的风险估计只有5%~10%。

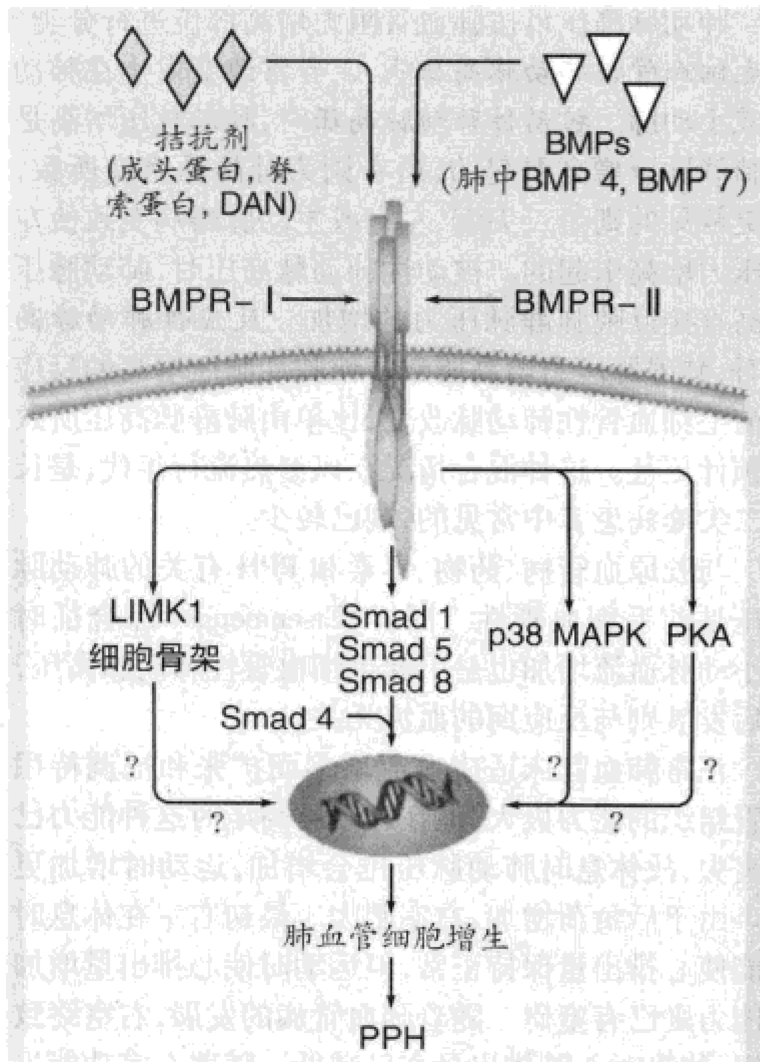


图64-1 骨形态发生蛋白受体Ⅱ型(BMPR-Ⅱ)的信号传导途径。在细胞外间隙中,受体配基BMP直接与细胞膜上的BMPR-Ⅱ结合。BMP的生物利用率由BMPR-Ⅱ受体拮抗剂如成头蛋白(noggins)、脊索蛋白(chordins)、DAN(成神经细胞瘤中示差筛选基因畸变〈differential screening-selected gene aberrative〉)等调节。配基与BMPR-Ⅱ结合,促使BMPR-Ⅰ在细胞表面形成一种杂合性受体复合物,而使BMPR-Ⅰ激酶域磷酸化和活化。以后活化的BMPR-1磷酸化并激活胞质信号蛋白Smads(Smad1,5,8)。磷酸化Smad与共同介质Smad 4结合,形成的Smad复合物从胞质向核转移,调节基因转录。BMP占据BMPR-Ⅰ和BMPR-Ⅱ后可被激活的其他下游信号传导途径还有p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和蛋白激酶A(PKA)的细胞型依赖性激活。此外还已证明BMPR-Ⅱ的胞质尾与细胞骨架中含LIM基元的蛋白激酶1(LIMK 1)相互作用。BMPR-Ⅱ编码基因的种系突变是原发性肺动脉高压(PPH)的内在基础,表现为肺血管细胞的异常增生。但与PPH发生有关的特异性胞质蛋白和核转录因子则尚未鉴定。

表64-4

肺血管病的HEATH-EDWARDS分类

1级	肺小动脉中膜肥厚
2级	肺内较小动脉和小动脉内膜细胞向心或离心性增生与增厚
3级	相对无细胞成分的内膜纤维化,向心或离心性纤维组织块聚积,致使肺内较小动脉和小动脉广泛封闭
4级	肌性动脉进行性、广泛性扩张,出现丛状损害,由内皮组织增生网或丛构成的复杂血管结构,扩张的薄壁囊内常伴有血栓
5级	形成无数复杂扩张损害的基础上,中膜变薄和纤维化
6级	中膜内坏死性动脉炎,周围出现炎症反应和肉芽组织

家族性PPH病人骨形态发生蛋白受体Ⅱ型(bone morphogenetic protein receptor 2)突变的鉴定(图64-1),证明转化生长因子β(transforming growth factor-β)超科配基-受体相互作用在血管稳态和胚胎发育中的重要作用。现在还在进一步研究,以求确定该基因是否与其他病态时的各型肺动脉高压有关。

病理和病理生理

肺血管病的病理学改变是上世纪50年代最先由Heath和Edwards提出分类的(表64-4)。但是这种病理分类与肺动脉高压的发生机制和临床与血流动力学表现不是很相关的。血管内皮是控制血管舒缩张力而在局部作用活跃的介质的重要来源。肺血管张力活性介质生成或代谢紊乱的情况包括血栓烷(thromboxane)和内皮缩血管肽(endothelin)增多,前列环素(prostacyclin)和一氧化氮(NO)减少。血栓烷和内皮缩血管肽是缩血管剂,而丝裂原(mitogen)、前列环素和NO则是扩血管剂,有抗增生作用。缩血管剂也能作为因子或辅因子,促使平滑肌生长或基质生成。内皮损伤似能促使趋化物质释出,而使平滑肌细胞向血管壁内转移。这种内皮损伤加上局部血管活性介质大量释出,即可促成一种促凝状态,而使血管阻塞更为加重。此过程的特征是内皮功能一再损伤,导致缩血管性和血管增生性物质的释出,终使血管重塑,血管阻塞和封闭不断加重。钾通道对肺动脉平滑肌细胞的下调,可能也与肺动脉高压的发生和加重有关。

表 64-5

肺动脉高压的诊断分类

1. 肺动脉高压
   1.1 原发性肺动脉高压
      (a) 散发性
      (b) 家族性
   1.2 相关疾病
      (a) 胶原血管病
      (b) 先天性体－肺分流
      (c) 门脉高压
      (d) HIV 感染
      (e) 药物
         (1) 减食欲剂
         (2) 其他(表 64-2)
      (f) 新生儿持续性肺动脉高压
      (g) 其他
2. 肺静脉高压
   2.1 左房或左室性心脏病
   2.2 左侧心瓣膜病
   2.3 中心肺静脉外源性压迫
      (a) 纤维增生性纵隔炎
      (b) 腺病或肿瘤
   2.4 肺静脉闭塞病
   2.5 其他
3. 肺动脉高压并有呼吸系统病变及缺氧
   3.1 慢性阻塞性肺病
   3.2 肺间质疾病
   3.3 睡眠障碍性呼吸改变
   3.4 肺泡通气不足
   3.5 长期高原居住
   3.6 新生儿肺病
   3.7 肺泡－毛细血管发育不良
4. 慢性血栓及栓塞性病变所致肺动脉高压
   4.1 肺近端动脉血栓栓塞性阻塞
   4.1 远端肺动脉阻塞
      (a) 肺栓塞(血栓,虫卵或寄生虫,异物)
      (b) 原位血栓形成
      (c) 镰状细胞病
5. 肺血管组织受累所致肺动脉高压
   5.1 炎症性
      (a) 吸虫病
      (b) 结节病
      (c) 其他
   5.2 肺毛细血管瘤

HIV＝人类免疫缺陷病毒。由 Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension: An overview of treatment and goals. In Rich S, McLaughlin V (eds). Clinics in Chest Medicine. Philadelphia: WB Saunders, September 2001.

病理生理

肺动脉高压是由于血流增多还是阻力增加,视其病因而定(表 64-5)。肺静脉高压时,肺动脉楔压(wedge pressure)增高,但其他肺动脉高压病人还是正常的,除非偶尔同时伴有左心疾病。界定 PPH 的条件是无肺动脉高压及相关疾病的继发病因,同时肺动脉楔压正常。肺静脉高压(如二尖瓣狭窄或左室功能失常)病人,同样程度的肺静脉压增高,亦可因肺动脉血管活性的个体差异而使肺动脉压不同。

肺动脉高压可按肺血管阻力增高部位进行分类。**前毛细血管性肺动脉高压**病人,异常改变发生在肺动脉或小动脉。**被动性肺动脉高压**时,肺动脉压增高是由肺静脉压增高引起的,后者则为肺静脉病变所致,但更常见的则是二尖瓣、左室或主动脉瓣病变致使左房压力增高引起的。被动性肺动脉高压时,肺动脉压增高直接反映肺静脉压力的增加。**反应性肺动脉高压**时,肺静脉压力增高所致促使肺动脉压增高的反应性前毛细血管性肺动脉改变,比单由肺静脉高压所致的预计更甚。这种混合情况在风湿热流行年代,是长期二尖瓣病患者中常见的,现已较少。

与胶原血管病、药物、毒素和 PPH 有关的肺动脉高压是前毛细血管性。同样,Eisenmenger 综合征时肺小动脉血流增加也是引起毛细血管性肺动脉高压,以后发展则与反应期的血流无关。

正常肺血管床适应血流增多而扩张和征调待用血管组织的能力极大,但在肺动脉高压时这种能力已经丧失,故休息时肺动脉压也会增加,运动时增加更甚。由于后负荷增加,右室肥大。最初右室在休息时还能使心排出量保持正常,但运动时使心排出量增加的能力则已有窒碍。随着肺血管病的发展,右室终致衰竭,休息时心脏排出量亦已减低。随着右室功能失常的发展,右室舒张压增高,出现右室衰竭症候,也是肺动脉高压的最为不祥征兆。肺血管病虽不致直接影响到左室,但右室不断扩张,也会影响到左室充盈,而使左室舒张末期压力和肺毛细血管楔压轻度增高。肺动脉高压病人最常见的症状呼吸困难,是由于体力活动时的氧发送障碍,因为患者面对需氧量增加的情况已不能相应提高心排出量。胸痛(第 46 章)是由于右室缺血,因为在右室质量增加、收缩期和舒张期压力皆增高的情况下,冠状动脉血流亦有障碍。晕厥(第 46 章,第 435 章)常发生在劳累时或劳累后,说明心排出量已大为受限,脑血流量减少,体力劳动时可因外周血管扩张而更为加剧。

最常见的两种死亡机制是进行性右室衰竭和猝死,有 Eisenmenger 综合征的病人,更易发生猝死。肺炎能造成肺泡缺氧,加剧肺内血管收缩,从而不能保持适当的心排出量,即可继以心源性休克和死亡。动脉低氧血症和酸中毒能引起危及生命的心律失常。其他可致猝死的原因还有缓慢和快速型心律失常、急

性肺栓塞、大量肺出血、突发性右室缺血等。心脏有右至左分流的病人,可能引起并发症的情况有脑脓肿、细菌性心内膜炎、妊娠性容积改变、Eisenmenger综合征病人不应实施的手术修复等,还有少数是心导管检查所致。

临床表现

轻度肺动脉高压时,最先出现的症候常为疲困和胸部的隐约不适。但是这些症状多不引起病人注意,直到又有另一潜在情况暴露,如COPD(第85章)、间质性肺疾病(第88章)、肺泡通气不足(第83章,表64-5)等。虽然如此,在呼吸困难和气促发生前,临床征象一般都以某一伴随病变的表现为主。

肺动脉高压加重时,临床表现包括紫绀、劳力性呼吸困难、咯血、非典型胸痛或心绞痛、晕厥、心衰、心律失常、反常栓子(paradoxical emboli)所致脑血管意外、痛风等。呼吸困难是PPH的最常见症状,也是Eisenmenger综合征患者发生最多的症状。Eisenmenger综合征病人如未手术则晕厥极为罕见,因为他们能通过开放的房或室间隔缺损或未闭合的动脉导管为右室减压。反之,房间隔完整(即卵圆孔未开放)的PPH病人和先天性分流处已由手术完全修复后肺血管阻力增高的病人,则可以晕厥出现。心绞痛是右室缺血的常见症状,但却常未引起充分注意。浮肿一般是反映右心衰竭,患者更易伴有晚期肺血管病。

查体

每一种内在或伴随情况(表64-5)都会影响到临床表现。COPD一般都伴有肺充气过度,促使心脏移位,因此心音听诊较难。间质性肺疾病患者都有呼吸加速。但是有些体征是一般都会见到的,如P_2增强,P_2能被触及,右侧第3心音(S_3)以及肺动脉高压加重时的肺动脉瓣和三尖瓣关闭不全杂音等。最终颈静脉充盈,肝有搏动性,出现末梢水肿、胸水和腹水。肺静脉高压病人,临床表现常被左心病征如二尖瓣狭窄、系统性高血压或心衰等掩盖不显(第55章,第63章,第72章)。

PPH病人并无内在心肺病变迹象。心脏检查可见右室负荷过重,这是各种病因性肺动脉高压都能见到的(见前文)。

Eisenmenger综合征病人体检可见中央性紫绀、指(趾)杵变、右室抬举(lift)、可触P_2和P_2亢进(常有单一而响亮的S_2)、与肺动脉干扩张有关的射血音、肺动脉瓣关闭不全的舒张期杂音等。心衰病人可有水肿、腹水和肝脾大。肺血管阻力已增高后手术矫治的先天性心脏病患者,体检所见与PPH的情况相似(即S_2的肺动脉瓣成分增强,右心S_4,三尖瓣关闭不全等;右室S_3和肺动脉瓣关闭不全一般反映病情已达晚期)。末梢紫绀和水肿常见。杵变虽常见于Eisenmenger综合征,但PPH和在肺血管阻力业已增高后矫治的先天性心脏缺损病人,一般皆无此征。

自然病史

历史上PPH是以每况愈下、早期死亡的病程经过出现的。以后由于药物和手术治疗的进步,不但使PPH的症状表现发生改变,也使病情进展和存活时间不同往昔。直到20世纪80年代前,未作心肺或肺移植的PPH病人1年存活率还是68%~75%,3年存活率为40%~56%,5年22%~38%;以更晚期症状就医的病人,存活时间更短,纽约心脏学会Ⅰ、Ⅱ级病人的中位数存活时间是59月,Ⅲ级病人为32月,Ⅳ级病人6月。但幸存几十年的病例和病情出现明显减轻的病例,也偶有报道。

与HIV感染和减食欲剂(anorectics)有关的肺动脉高压,总存活率与PPH相似。但肺动脉高压并有门脉高压的病人,预后要差得多,平均存活时间只有15月。

同样,由于内在肺病(如COPD)而只有轻度肺动脉高压的病人,病程经过比PPH好得多。多数病例都是由COPD的自然病史决定其最终预后。肺静脉高压病人的临床表现是混合性的,并因肺血管反应性(它决定肺动脉高压程度)和肺静脉高压程度(有时伴有左心衰竭)而异。即使以肺动脉高压为主要改

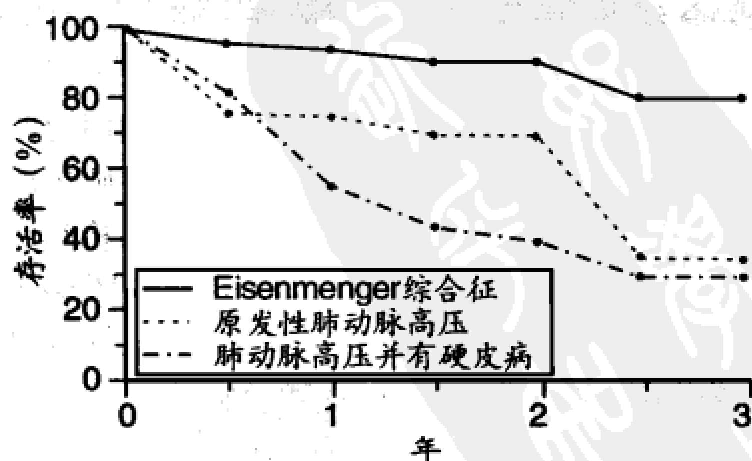


图64-2 原发性肺动脉高压、Eisenmenger综合征和硬皮病相关的肺动脉高压的存活率比较,病人都只接受常规治疗(如不作移植、不服用依前列醇或其他新药)。

变，仍可因进行性肺血管病在生物学表现上的重大差异而有很大不同。

诊断评估

肺动脉高压的检出

以现有医疗技术，可以对肺动脉高压病人作出相当可靠的诊断和病情评估。疑为肺动脉高压时，应做心电图(ECG)，拍摄胸片。虽然心电图上可能没有明显改变，但也常能见到电轴右偏、右室肥厚和继发性T波改变。不过心电图改变与肺动脉高压程度常不平行(图50-6B)。胸片可见右室增大，肺门动脉扩张，外周肺野则为不同程度的缺血性改变(视肺血流量而定)(图49-6)。

如心电图和胸片皆无诊断意义，或符合肺动脉高压，应再作超声心动图以排除先天性心脏病、心肌功能失常和心瓣膜病。PPH病人的典型超声心动图改变是右室、右房增大，而左室大小正常或更小。多普勒检查还常易发现肺动脉瓣和三尖瓣关闭不全。晚期病例可因右室压力负荷过重而使室间隔正常弯度发生改变。左室充盈不足(表现为左室容积减低)可以反映肺血管病的程度。多普勒超声可以对肺动脉收缩压作出无创估计，即体静脉压与三尖瓣反流速度平方乘4之和(第51章)。经食管的超声心动检查能对心内缺损作出更准确评估，包括对卵圆孔开放的检查。盐水对比超声心动检查还能检测房间隔的完整性。

追查继发病因

超声心动图是发现作为肺动脉高压病因的先天或获得性心脏病的关键技术。肺功能和心肺运动试验有助于病因尚未确定的呼吸困难病人的检查。如未发现心脏病因，就应进行系统检查分析(图64-3)。如此根据相继进行的检查结果，应能发现内在病因及有关情况(表64-5)。

高危病人的筛检

通过筛检，可能从无症状或症状轻微的系统性硬化病人中，早期发现肺动脉高压，这类病人中肺动脉高压的发生率很高，相形之下，系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和其他结缔组织病患者中，检出率就低得多。已确诊PPH病人的一级亲属，也应建议筛检。所有门脉高压病人在为肝移植进行检查时，应做经胸超声心动图。对诸如COPD之类肺病患者是否须作肺动脉高压的常规筛检，尚无明确意见，除非是患者已有提示肺动脉高压的症状或体征。

磁共振成像(MRI)(第53章)和计算机体层摄影(CT)(第52章)有助于心脏缺损的解剖评估，高分辨度CT可用于疑为间质性肺疾病患者的检查。治疗开始前，运动试验可用于肺功能的最初评估，以后还可通过复查以对治疗功效作出评估。

通气-灌注肺扫描(ventilation-perfusion lung scanning)和螺旋CT可用于慢性血栓栓塞症的筛检，但肺血管造影仍为此项检查的“金标准”(第94章)。血栓栓塞性肺动脉高压时，血块已融入肺动脉壁而被内皮化，肺血管造影对阻塞程度可能估计不足，或难以评说。毛细血管镜检查(angioscopy)和MRI可用于适选病人。但慢性血栓栓塞病的诊断极为重要，因为由此所致肺动脉高压病人，血栓动脉内膜切除术(thromboendarterectomy)可以获得临床和血流动力学功效，存活率亦可提高。

肺动脉高压程度的评估

经过胸片、心电图和超声心动图等检查后，肺动脉高压仍有可疑的病人，应建议右心插管，以资确诊并测定心内和体、肺循环压力以及心排出量。已确诊肺动脉高压、正在考虑药物治疗的病人，可在右心插管时以短效扩血管剂通过急性测试，确定肺血管反应度(图64-4)。没有任何血流动力学及人口学变数可以预测病人是否会对急性扩血管试验作出反应。建议可用以下扩血管剂进行测试：依前列醇钠(epoprostenol sodium)静脉注射(剂量范围2~12 ng/kg，半衰期2~3 min)，NO吸入(剂量范围10~80 ppm，半衰期15~30 s)，伊洛前列素(iloprost)吸入(雾化剂量范围14~17 μg，半衰期20~30 min)，或腺苷(adenosine)静注[剂量范围50~200 ng/(kg·min)，半衰期5~10 s]。通常以平均肺动脉压出现有临床意义的下降(至少20%)，平均肺动脉压降到≤35 mmHg而心排出量不变或增高，定为有反应，这样的病人长期口服钙通道阻滞剂，一般(但非一概)都能收到良好效果。反之，急性扩血管试验无反应的病人，不会受惠于

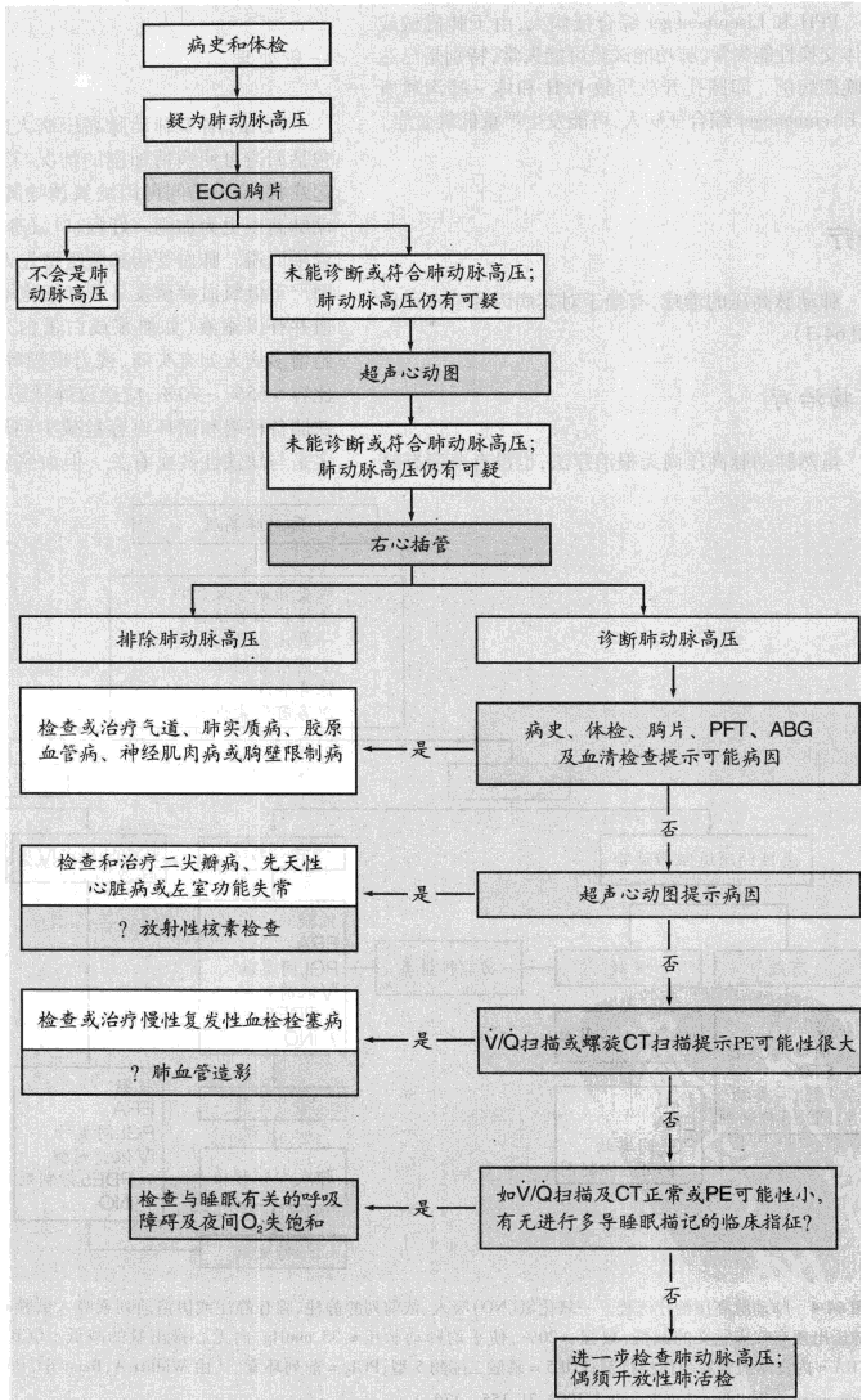


图 64-3 肺动脉高压病因的追查流程。ABG = 动脉血气(分析)；CT = 计算机体层摄影；ECG = 心电图；PFT = 肺功能试验。(PE = 肺栓塞——译者)(由 Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. Eur Respir J, 2003, 21:155 - 176.)

钙通道阻滞剂口服治疗，甚至可能因此而更恶化。

PPH 和 Eisenmeneger 综合征病人，由于肺机械或气体交换性能失常，肺功能试验可能失常，特别是已达较晚期病例。卵圆孔开放所致 PPH 和体－肺沟通所致 Eisenmeneger 综合征病人，可能发生严重低氧血症。

治疗

肺动脉高压的治疗，有赖于对其病因的精密评估（图 64-3）。

药物治疗

虽然肺动脉高压尚无根治疗法，也没有普遍有效的单项治疗，但其治疗也已取得相当进展（图 64-4）。

一般处理

可用于各型肺动脉高压病人的重要一般性处置包括回避可使病情加剧的情况与药物。运动须不引起症状，高原访问可因缺氧诱导肺血管收缩，而使肺动脉高压更为加剧。妊娠、口服避孕剂和食欲抑制剂皆须回避。肺血管病和紫绀型先天性心脏病患者，已因严重低氧血症诱发显著红细胞增多时，静脉切开放血并补以输液（如血浆或白蛋白），可能有助。红细胞增多病人如有头痛、视力模糊等症状，或红血细胞比容 >65% ~70%，应建议静脉切开放血。但须注意铁储备枯竭和循环血容量减少问题。脑血管病变更多是与缺铁性贫血有关。但血浆置换似能使严重红

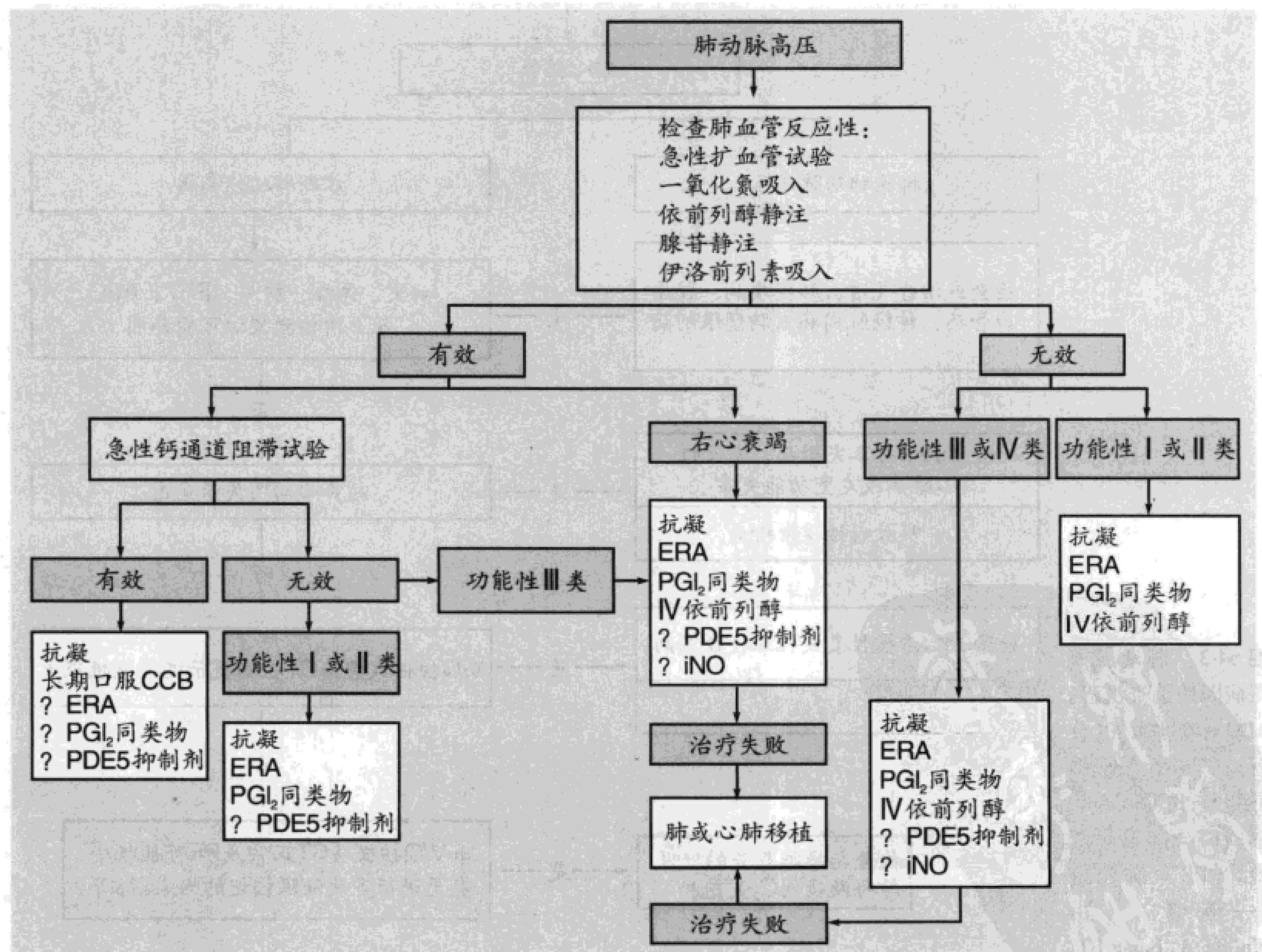


图 64-4 肺动脉高压治疗流程。一氧化氮（NO）吸入、依前列醇静注、腺苷静注或伊洛前列素吸入试验有效是指平均肺动脉压出现有临床意义的减低，减幅≥20%，使平均肺动脉压≤35 mmHg，而无心排出量的减低。CCB = 钙通道阻滞剂；ERA = 内皮缩血管肽受体拮抗剂；PDE5 = 磷酸二酯酶 5 型；PGI_2 = 前列环素。（由 Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. Eur Respir J, 2003, 21: 155 - 176.）

细胞增多症病人的症状缓解。

低流量吸氧能解除动脉低氧血症,并使慢性肺实质病患者的肺动脉高压减轻。反之,Eisenmenger 综合征病人很少能从供氧获得血流动力学方面的好处,但有其他类型肺动脉高压(包括 PPH)的 Eisenmenger 综合征病人,如果活动时氧不饱和,是可能受惠于门诊吸氧的。已有明显右心衰竭、休息时心排出量低的病人,吸氧常有助益。

内在病情的治疗

在对肺动脉高压病人进行治疗前,应先对内在或相关病变施加治疗。在这些病变获得最适当处治后,再考虑对肺动脉高压的相关治疗(图 64-4)。

抗凝

组织学检查资料显示,大部分 PPH 病人肺小动脉内都有血栓性损害,但支持长期抗凝治疗 PPH 的临床资料则还有限。华法林(warfarin)抗凝建议用到国际规范比(INR)1.5 ~2,但有些临床情况可能须用达更高 INR(第 33 章)。但出血风险较大的病人,常以较低 INR 为宜。华法林反应不良的病例,可用肝素皮下注射(5000 ~10 000 U 每日 2 次),或低分子量肝素(1 mg/kg 皮下注射每日 2 次)亦可。慢性血栓栓塞病患者应以较大剂量华法林治疗(即用达 INR 2.5 ~3.3)。长期抗凝对他型肺脉高压是否有益,现仍未详。

钙通道阻滞剂

成年 PPH 病人中,约 20% 对急性扩血管试验似有良效,而据未作对照的研究,长期口服钙通道阻滞剂亦有效验,这可由症状、运动耐力、血流动力学检查和存活率等方面的改善得到证实。多数研究所用钙通道阻滞剂的剂量都较大(如长期硝苯地平〈nifedipine〉每日 120 ~240 mg 或氨氯地平〈amlodipine〉每日 20 ~40 mg),但 PPM 病人的最佳剂量仍未肯定。对这些药物尚未取得急性血流动力学有效证据的病例,不会受惠于长期治疗。由于不良反应甚多,包括系统性低血压、肺水肿、右心衰竭甚至死亡等,因此钙通道阻滞剂只宜用于急性试验证明有效的病例。

前列腺素类

支持前列环素(依前列醇〈epoprostenol〉)或前列环素同类物治疗的依据是血栓烷与前列环素失去平衡和 PPH 病人肺动脉中前列环素合酶减少。依前列醇持续静注可使硬皮病所致肺动脉高压病人的运动耐量提高,并使功能性Ⅲ或Ⅳ类 PPH 病人的症状、血流动力学情况和存活率获得改善。[1,2]始量 1 ~2 ng/(kg · min),逐渐增量,特别是在最初治疗的数月中。1 年后多数病例的平均剂量要用到 20 ~ 40 ng/(kg · min),但最佳剂量的个体差异极大。依前列醇持续静注亦可用于治疗与先天性体 - 肺分流、门脉高压、HIV 感染、药物和毒素有关的肺动脉高压等情况,据报道可使运动量和血流动力学情况改善,存活率可能亦有提高,但研究未作对照安排。

为避免静脉注射,已作过多方临床试验,包括前列环素同类物曲前列尼(treprostinil)皮下注射、依洛前列素(iloprost)吸入、贝前列素(beraprost)口服等。2002 年,美国食品药品管理局(FDA)批准曲前列尼(皮下注射)可用于显症性肺动脉高压病人的治疗。[3]始量 1 ng/(kg · min),缓渐增加至达最适量。依洛前列素吸入[4]和贝前列素口服[5],美国以外地区虽已应用,但至本书出版时,FDA 尚未批准在美国应用。

内皮缩血管肽受体拮抗剂

内皮缩血管肽 - 1 是迄今已发现的最强烈缩血管剂之一,已发现与肺动脉高压的发生机制有关,2001 年 FDA 已批准口服有效的双重受体内皮缩血管肽拮抗剂波生坦(bosentan)用于功能Ⅲ或Ⅳ类肺动脉高压的治疗。[6]波生坦 62.5 mg 每日 2 次共 4 周,缓增至 125 mg 每日 2 次。口服有效的选择性内皮缩血管肽 - A 受体拮抗剂(如西他生坦〈sitaxsentan〉和安利生坦〈ambrisentan〉)尚在评估中。内皮缩血管肽受体拮抗剂的不良效应包括肝脏毒性,可使转氨酶水平增高。

一氧化氮

一氧化氮(NO)激活肺血管平滑肌细胞中鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase),可使环鸟苷酸(cGMP)增加,细胞内钙浓度减低,导致平滑肌弛缓。吸入时 NO 与血红蛋白迅速结合,可使扩散入血的 NO 皆被

灭活,防止系统性血管扩张。NO 吸入为强烈的选择性肺扩血管剂,NO 吸入短期治疗各种临床情况时的肺动脉高压,虽已有大量经验,但 NO 吸入对肺动脉高压的长期治疗作用则仍在临床研究中。有关 NO 强化剂如 5 型磷酸二酯酶抑制剂的研究和评估也在进行中。

正性肌力药和利尿剂

强心苷(cardiac glycosides)对肺动脉高压的疗效和毒性现仍未详。利尿剂能减轻右心衰竭病人的血管内容积增高和肝内充血,但须注意利尿过度,致使高度依赖前负荷的病人心排出量减低。

干预性心脏手术

先天性心脏病

大多数由体 - 肺分流所致肺动脉高压的病人,婴儿和儿童时期都已作过心脏修复手术,以防止不可逆性肺血管病的发生。人生较后阶段出现肺血管阻力增加的很多病例,现在通过新检查法和围手术期处理,仍有可能进行手术矫治。NO 吸入、依前列素静注或依洛前列素吸入,可以揭示肺血管收缩,测定可能达到的肺血管最低阻力。以气囊暂时封闭先天性心脏缺损或未闭卵圆孔,复测压力,即能预见到修复后的血流动力学情况。反之,由肺静脉高压引起的肺动脉高压,至少是部分可逆的,只要左侧梗阻性损害得以矫治,但肺动脉高压可能要在数月后才会减低。

这些年评估先天性心脏病可修复性的较新检测法,现也用于肺动脉高压病人大手术(特别是心脏手术)的围手术期和手术后发生急性肺动脉高压危象的治疗。肺循环阻力增加的病人手术,术后发生肺动脉高压危象的风险增加,了解肺循环是否会对 NO 吸人、依前列醇静注或伊洛前列素吸人作出良好回应,有助于发生潜含生命危险的并发症的处理。

房间隔切开术

为肺动脉高压病人实施房间隔切开术(atrial septostomy)的依据,是由于实验和临床观察提示在严重肺动脉高压情况下,允许右至左分流发生的房间隔缺损可能是有利的。这种手术尽管还是试验性的,但对严重肺动脉高压、反复晕厥或虽经最大限度药物治疗仍处于右心衰竭境地而房间隔完整或卵圆孔开启有限的病例,可能是有帮助的。此外,还可作为移植前的暂时性姑息性过渡措施,待移植时再来关闭房间隔上切开处。

移植

自 1981 年以来,全世界已为矫治进行性肺动脉高压实施了 1500 例以上单肺、双肺及心肺移植(第 80 章,第 97 章)。手术死亡率 16% ~29%,与主要诊断有关。1 年存活率 70% ~75%,3 年存活率 55% ~60%,5 年存活率 40% ~45%。何时安排移植,决定于病人在最佳药物治疗下的预后、当地实施移植预计要等待多长时间和移植后预期寿命。

今后展望

未来发展可能会集中在以下方面:明确肺动脉高压病最终是否有一共同通道,鉴定诱发家族和散发性 PPH 的基因,开发分子和生理试验以监测和诊断肺血管病,以及测试现有治疗和根据已知病理机制开发新的治疗方法。

A 级论证文献

❶Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. Ann Intern Med, 2000, 132: 425 - 434.
依前列醇持续静注用于硬皮病类疾病所致肺动脉高压。

❷Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med, 1996, 334: 296 - 302.
依前列醇(前列环素)持续静注与常规疗法治疗原发性肺动脉高压的比较。(本文是作者等为原发性

肺动脉高压研究组提出的报告。)

❸Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutanuous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 800 – 804.
前列环素同类物曲前列尼持续皮下输注治疗肺动脉高压的双盲随机对照试验。

❹Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med, 2002, 347: 322 – 329.
伊洛前列素吸入治疗严重肺动脉高压。

❺Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 1496 – 1502.
前列环素同类物贝前列素钠口服治疗肺动脉高压的随机双盲安慰剂对照试验。

❻Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med, 2002, 346: 896 – 903.
波生坦在肺动脉高压病人中的应用。

推荐阅读

Barst RJ (ed). Pulmonary Arterial Hypertension in Infants and Children. Prog Pediatr Cardiol, 2001.
有关婴儿和儿童肺动脉高压的病理、病理生理、遗传和诊断评估的综述。

Peacock AJ, Rubin LJ (eds). Pulmonary Circulation. 2nd ed. London: Edward Arnold, 2002.
肺循环病及其治疗的文献综述。

Rich S, McLaughlin V (eds). Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med, 2001, 22: 3.
根据1998年世界卫生组织(WHO)主持的国际原发性肺动脉高压座谈会的共识汇编的综述。

(王贤才 译;梅家旺,严丽洁 校)

第 65 章

成人先天性心脏病

Arine J Marelli

一般原则

近 40 年来，医药、儿科和心血管外科的巨大进展，使得越来越多患有复杂器质性心脏病的人得以生活到成年阶段。为成人服务的内科医生，面对这样的病人也在增多，通常都是与心脏病专科医生和三级医疗单位协作共同处理的。

定义

病人可按外科状况分为 3 类，即不能手术、可做姑息性手术和可做生理修复 3 种情况。先天性心脏损害可分为**无紫绀型**（acyano-tic）和**紫绀型**（cyano-tic）。紫绀是指由于还原血红蛋白量增多所致黏膜的蓝色改变。由于右至左分流使循环血液为混合性时，即为中央性紫绀。

先天性损害（native lesion）是指出生时即已存在的解剖损害。获得性损害则是在天然解剖基础上自然发生或手术形成的损害。**姑息性**（palliative）干预是为紫绀病人施行的治疗措施，意在听容混合性循环和紫绀继续存在的情况下增加或减少肺血流（表 65-1）。**生理性修复**（physiologic repair）则是使复杂紫绀损害的肺、体循环完全或接近完全分开，而使紫绀不复在的手术治疗。

Eisenmenger 复征指肺血管阻力超逾体循环水平时，血液经室间隔缺损（VSD）反向流动。**生理反应**则指在为数众多的分流性损害中，由于肺血管阻力增加而发生的分流性损害，因肺血管阻力增加而发生的右至左分流反应。**Eisenmenger 综合征**则为有 Eisen-menger 生理反应的病人共有的常见临床特征。

一种先天性损害能影响到另一损害的病程经历。以室间隔缺损而言，它是孤立发生还是合并有肺动脉狭窄，后果就很不同。**单纯性损害**是指右心或左心单独发生的分流或阻塞性损害。**复杂性损害**则是两种以上异常联合出现。

病因

先天性心脏病患者，90% 都是多因素遗传所致，只有 5% ~10% 畸形缘于原始遗传因子，即染色体或与某一单个突变基因有关。**染色体畸形**（chromosomal aberrations）病人最常见的缺陷是室间隔缺损（VSD），三体性 13 和 18 病人中，90% 有之。Down 综合征（三体性 21）病人中，约 50% 有心内膜垫和室间隔缺损。而 Turner 综合征（45，X）时最常见的缺陷是主动脉缩窄，主动脉瓣狭窄和房间隔缺损（ASD）。染色体带 22q11 异常能引起一组综合征，其中最常见的就是 Di-George 综合征。它们共具的表型特征，称为 CATCH-22 综合征，即心脏缺陷（cardiac defects）、面容异常（ab-normal facies）、胸腺发育不全（thymic hypopla-sia）、腭裂（cleftpalate）和低钙血症（hypocalcemia）联

表 65-1

先天性心脏损害的姑息性手术分流

姑息性分流	吻合术
体－肺动脉分流	
经典性 Blalock-Taussig	锁骨下与肺动脉
改良 Blalock-Taussig	锁骨下与肺动脉（人工移植）
Potts 吻合	降主动脉与左肺动脉
Waterston 分流	升主动脉与右肺动脉
体静脉－肺动脉分流	
经典性 Glenn	上腔静脉至肺动脉
双向 Glenn	上腔静脉至左、右肺动脉
双侧 Glenn	左右上腔静脉至左右肺动脉

由 Marelli A，Mullen M. Clin Paediatr，1996，4：189.

合出现。家族中有一个孩子带有染色体异常所致先天性心脏畸形,今后该家族的再发风险,与该染色体异常本身的复发风险相关。

单个突变基因也常伴有心血管畸形综合征,但不是每个有此综合征的病人都有典型的心脏反常。这方面的例证如常染色体隐性遗传的成骨不全(osteogenesis imperfects)伴有主动脉瓣病;Jervell 和 Lange-Nielsen(常染色体隐性)综合征及 Romano-Ward(常染色体显性)综合征则与 QT 间期延长及猝死相关;Holt-Oram(常染色体显性)综合征除房间隔缺损外,还可伴有其他骨畸形。Osler-Weber-Rendu 毛细血管扩张症伴有肺动静脉瘘。William 综合征大多伴有主动脉瓣上狭窄。Noonan 综合征伴有肺动脉瓣狭窄、房间隔缺损和肥厚型心肌病。二者虽有常染色体显性遗传性状,但多数病例都是散发的。William 综合征病人已发现染色体 7q11.23 缺失。Noonan 综合征病人的基因缺陷则已标定在 12q22-qter。

带有散发性先天性损害的母亲,复发风险自 2.5% ~18% 不等,视其具体损害而定。左室流出道阻塞性损害在子女中的复发率最高。父亲携此损害,子女受累率为 1.5% ~3%。同胞手足中,一人有先天性心脏异常,另一手足再发率为 1% ~3%。

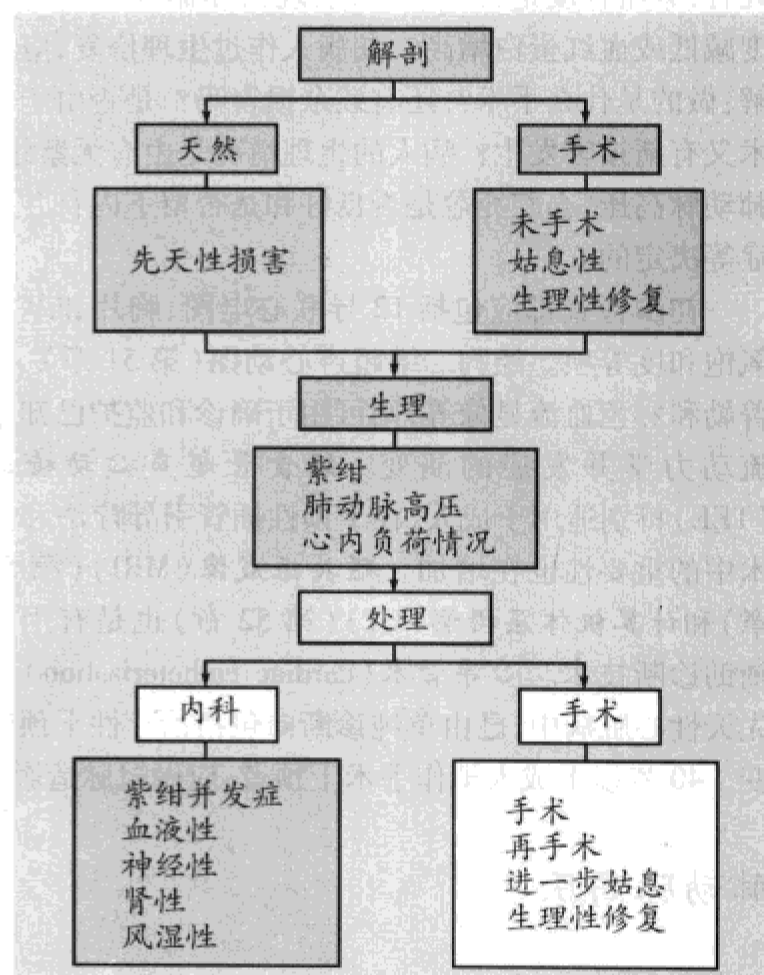


图 65-1 临床全面检查的目的,是确定解剖和生理情况,以拟定正确的处理方案。

发病率和流行情况

先天性心脏畸形的发病率,每 1000 名出生的活婴中约有 8 例,换言之,美国每年新诊断为先天性心脏病的婴儿约为 32,000 名。其中约 20% 在出生后 1 年内死亡,这比上世纪 60 年代后期报道的 40% 死亡已有很大减低。为先天性畸形病人矫治循环缺陷,每年约做手术 20,000 例。能度过第 1 年的孩子,约 80% 都可望活到成年。现在美国成人中先天性心脏病者约有 80 万例。

二叶主动脉瓣(bicuspid aortic valve)在一般人口中的发生率约为 2%,是成人中最常见的先天性心脏反常,为成人施行的主动脉瓣狭窄中,约半数皆为此症(第 72 章)。成人所见先天性心脏病中,约 30% ~40% 为房间隔缺损(ASD),次生孔 ASD 在一切先天性损害中约占 7%。孤立性 VSD 在一切先天性损害中约占 15% ~20%,是儿童中最常见的先天性心脏损害,由于自行封闭率甚高,故成人中流行率较低。出生体重正常婴儿的先天性心脏损害中,动脉导管未闭(PDA)约占 5% ~10%;肺动脉瓣狭窄和主动脉缩窄在一切先天性损害中约占 3% ~10%。

Fallot 四联症是成人最常见的紫绀型先天性心脏病。加上大动脉完全错位(TGA),约占婴儿先天性心脏病的 5% ~12%。更复杂的损害如三尖瓣闭锁、单心室心脏(univentricular heart)、先天性纠正型大血管错位、Ebstein 畸形、右心室双出口等,在一切先天性心脏病中,不到 2.5%。

病人接待

先天性心脏病是终生病变,患者与病变是同时发展的。患者可能由于婴幼儿时期的错误诊断(当时诊断技术还较有限)而被监护多年。面对先天性心脏病的成人患者(图 65-1),应回答以下问题:本来的解剖情况如何?患者为此做过手术吗?生理情况如何?对这位病人内科和外科能够和应该做些什么?重要的是,应由谁来做?

如病人尚未做过手术,应问为什么?如作过姑息

处置，紫绀程度是否加重了，表现为体循环血氧饱和度减低或血红蛋白增高？如病人作过生理修复，应了解：做的是什么手术？还有残余损害吗？是否由于手术又有新损害发生？病人的生理情况是由有无紫绀、肺动脉高压、心腔充盈是否良好和是否留下内科并发症等决定的。

初步检查都应包括12导联心电图、胸片和基线氧饱和度等项。经胸二维超声心动图（第51章）、多普勒和彩色血流显像等，则可用于确诊和监护已知血流动力学并发症的演变。**经食管超声心动检查**（TEE）特别适用于成人，在干预性插管引导疗法和手术中的重要性也在增加。**磁共振成像**（MRI）（第53章）和**计算机体层摄影**（CT）（第52章）也是有用的辅助诊断技术。**心导管术**（cardiac catheterization）在先天性心脏病中，已由单纯诊断向包括治疗性干预转变。40岁以上成人拟作手术干预者，应做冠脉造影。

肺动脉高压

心脏或循环的结构性病变所致肺动脉高压，有时还伴有肺血管阻力的增加。肺血管阻力增加并趋固定而不可逆转时，即可发生肺血管阻塞病。最常见的先天性反常肺动脉高压，是由于天生左至右分流致使肺血流增多而发生的。这方面的例证如：房间隔缺损、中度大小的室间隔缺损、动脉导管未闭和一些复杂损害。肺动脉高压发展到肺血管阻塞病，此中过程不同损害都不尽同，至少部分与肺血流来源相关。肺动脉高压主要发生在年逾四旬的房间隔缺损病人，Eisenmenger综合征则是晚期并发症，只见于约5%～10%病例。大型室间隔缺损和动脉导管开放的情况则与此不同，肺血管阻力进行性增高进展迅速，因为肺血管床面对的不仅是左至右大量分流血量，还要承受体循环动脉压力。所以大型室间隔缺损患儿，生后10年内即有约10%发生Eisenmenger综合征。肺动脉束带术（pulmonary artery banding）是一种姑息性处置，意在减少肺动脉血流，保护肺血管床，不致早期发生肺血管阻塞疾病。

如右心的前向性血流不足，天然侧支及手术分流可为肺血流另辟来源（见表65-1）。但大量手术分流，使肺血管床承受体循环的高压，亦可致肺血管阻塞病。因此现在对新生儿和婴儿，已不很推荐体－肺动脉分流的手术方法，而更看好体静脉与肺动脉的分流。

EISENMENGER 综合征

Eisenmenger综合征的诊断术语，应只限于已有肺血管阻塞病且肺血管阻力已趋固定而不可逆转的病人。由于这些改变，加之又**无左至右分流**，故不能手术治疗。

Eisenmenger综合征的临床表现包括劳累性呼吸困难、晕厥、胸痛、充血性心力衰竭以及与红细胞增多、黏度增高有关的症状。查体以中央性紫绀和杵状指（趾）最为突出。体循环血氧饱和度75%～85%。随着心排出量的减低，脉压亦将缩小。检查颈静脉压，可见因右室失顺应性而产生的明显 a 波，至三尖瓣关闭不全已甚严重时，则有大 v 波出现。呼气末时可在胸骨左缘处触及明显的右室搏动，或于吸气末在肋下区触及。肺动脉亦常能触到。第二心音的肺动脉成分，多数病人皆增强。肺动脉扩张而瓣膜结构正常时，常能听到肺动脉射血音。右房奔马律以 a 波突显时更易听到。三尖瓣关闭不全杂音亦常有之，但吸气时杂音增强的特征（Carvallo征）则在右室衰竭时不复出现。舒张期常能听到肺动脉瓣关闭不全的杂音。12导联心电图可见右房增大、右室肥大和电轴右偏等改变。胸片可见肺动脉段扩张、心影增大和肺血管影像减少。超声心动图则可证实右心压力负荷增加、肺动脉增大以及三尖瓣和肺动脉瓣关闭不全。如考虑病人可能受惠于手术，但对肺血管阻力增加的可逆性尚有存疑，则应做心导管检查。

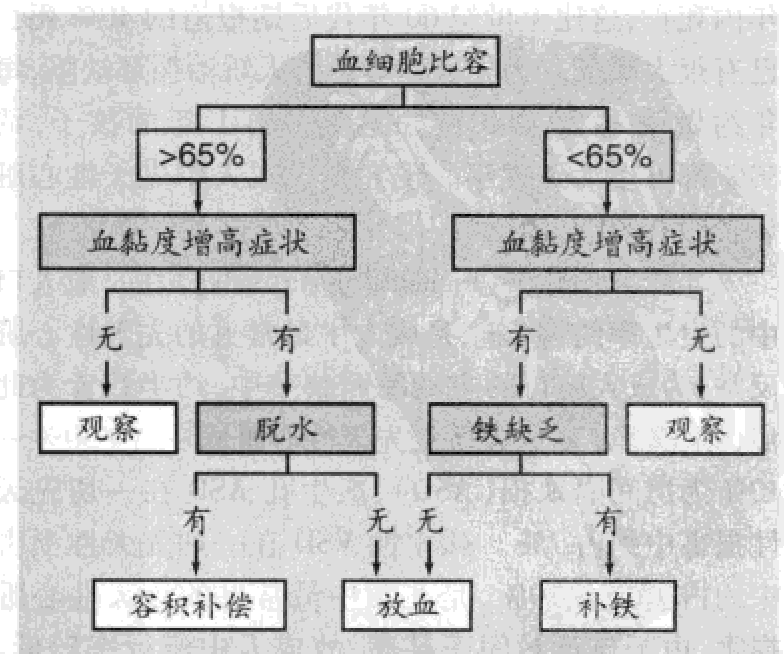


图65-2 紫绀型先天性心脏病时红细胞增多的处理途径。

系统性紫绀并发症

静脉与动脉血持续混合致有低氧血症，即可发生紫绀。为使输氧增加而产生的适应机制，包括提高氧含量、氧合血红蛋白曲线右移、血细胞比容增加、心排出量增多等。如紫绀仍未缓解，则将因慢性低氧血症和红细胞增多而引起血液、神经和风湿等方面并发症。

慢性低氧血症的**血液系统并发症**如红细胞增多、铁缺乏和出血倾向。血红蛋白和血细胞比容以及红细胞指数等，应定时复查，并与体循环氧饱和水平结合分析。血黏度增高的症状如头痛、晕倒、疲困、心理改变、视力障碍、感觉异常、耳鸣、肌痛等。如只有几种活动受到干扰，则为轻(中)度症状；如活动大多受累，则为显著至重度。**代偿性红细胞增多**的病人，血细胞比容已在较高水平达成平衡，铁供应充实，症状甚少。**失代偿性红细胞增多**则病情不稳定，血细胞比容增长，而有严重血黏度增高症状发生。

在铁供应充足的情况下，如血细胞比容 >65%，将有中至重度血黏度增高症状。如无脱水症候，可以30～45 分钟时间放血 500 mL 后，再以生理盐水或葡聚糖(dextran)定量补偿所失容量(图 65-2)。以上处置可 24 小时重复一次，直至症状改善。

止血异常(hemostatic abnormalities)约见于20%有红细胞增多的紫绀病人。出血常甚轻微而表浅，故易显青紫而有皮肤淤点或黏膜出血，但亦可表现为鼻出血、咯血甚至在手术后发生危及生命的出血。各种凝血因子缺乏以及血小板数量或质量异常等亦有报道。

自发性出血的治疗，应视出血轻重和止血参数改变情况而定(图 65-3)。出血严重者，可酌输血小板、新鲜冷冻血浆、维生素 K、冷沉淀物(cryoprecipitate)和去氨加压素(desmopressin)等物。减少红细胞量亦有助于止血，故紫绀病人手术前，如血细胞比容 > 65%，应先作预防性放血。

有紫绀的成年病人，由于出血或放血过多，常有**铁缺乏**(iron deficiency)。与正常细胞性红细胞增多的情况不同(血细胞比容 <65% 时罕有症状)，而铁缺乏者血细胞比容虽远在 65% 以下，亦可有血液黏度增高的症状。对此首选疗法不是放血，而是口服补铁，至使血细胞比容增高(一般可在 1 周内查悉增高)。

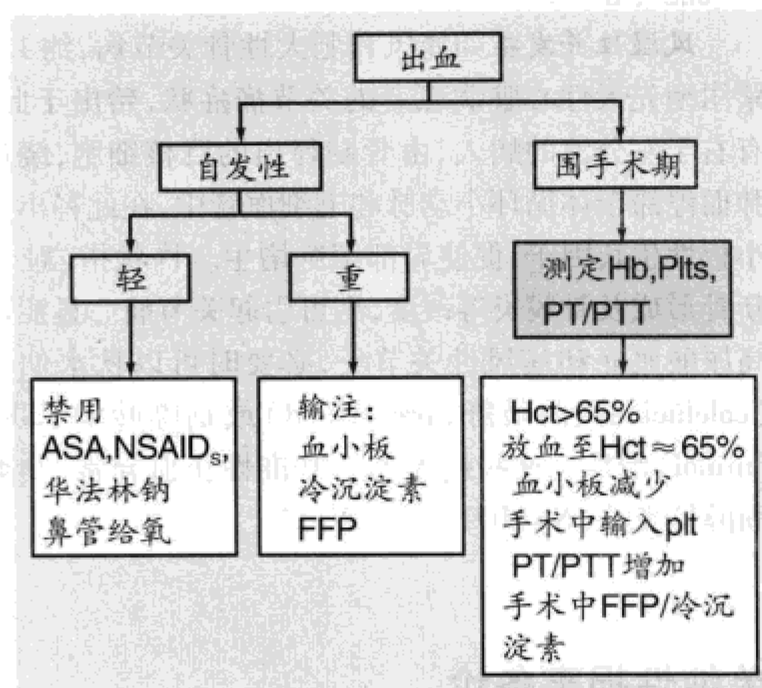


图 65-3 紫绀型先天性心脏病出血倾向的治疗步骤。ASA = 乙酰水杨酸(阿司匹林)；FFP = 新鲜冷冻血浆；Hb = 血红蛋白；Hct = 血细胞比容；NSAIDs = 非类固醇抗炎药；Plt = 血小板；PT = 凝血酶时间；PTT = 部分凝血激酶时间。

神经系统并发症如脑出血等，可因止血缺陷所致，但最常见的则是抗凝治疗不当引起的。有右至左分流的病人，有可能发生反常性脑栓塞。局灶性脑损伤如又遭遇菌血症，则可成为脑脓肿的发端处。末梢静脉注射时应注意应用空气滤器，以防通过右至左分流发生反常栓塞。

预防性放血对脑动脉血栓形成的防范实无能为力。放血指征是铁供应充足病人发生血黏度增高症状和预防围手术期出血过多。

肺并发症包括肺大出血和原位动脉血栓形成。进行性低氧血症并有临床情况迅速恶化，即为病变进入末期的标志。此时应用抗凝剂(系统或肺内用药)未见明显效益，因为是内在凝血障碍带来的出血时间延长风险。慢性病过程和高死亡率使得肺动脉内膜切除术(pulmonary endoarterectomy)难以施行。

慢性给氧治疗对肺血管床阻力固定的情况下右至左分流所致低氧血症不会有何助益。慢性氧疗可使粘膜脱水，鼻出血发生增多，故不主张作此治疗。

肾功能障碍可能表现为蛋白尿、高尿酸血症和肾衰竭。肾活检则可见局灶性间质纤维化、肾小管萎缩以及入球和出球小动脉透明化。血黏度增加和小动脉收缩，可使肾灌注不足，引起进行性肾硬化。紫绀型先天性心脏病患者，血尿酸常增高，据信主要是由于尿酸回收减少，而非红细胞增多所致生成增加。无症状性高尿酸血症无需治疗，因为降低尿酸水平亦未

发现能防止肾病和痛风的发生。

风湿性并发症如痛风和肥大性骨关节病，约1/3紫绀型先天性心脏病患者的关节痛症状，殆出于此。有右至左分流的病人，由骨髓释出的巨核细胞，绕过肺而停滞于体循环小动脉和毛细血管中，在此释出血小板性生长因子，促使局部细胞增生。杵状指（趾）、新骨形成及骨膜炎等改变，则可引起关节痛。显症性高尿酸血症和痛风性关节炎，必要时可以秋水仙碱（colchicine）、丙磺舒（probenecid）或别嘌呤醇（allopurinol）治疗。这些病人如有基准性止血异常，非类固醇抗炎药（NSAID）以不用为宜。

单纯性损害各论

孤立性分流损害

明显分流引起的血流动力学并发症，与接受大量左至右分流的主心腔容量负荷过重与心腔扩张有关，另亦与瓣膜功能失常和肺血管床损害的继发性并发症有关。分流量大小和历时长短，决定临床经过。因而也是关闭分流的指征。分流程度既决定于沟通的大小，而且按其所在部位，还与左右心室顺应性及体、肺血管阻力相关。当肺与体流量之比 >1.5:1时，分流的血流动力学影响即甚明显亦在意料之中。

心脏超声检查可以测得分流大小。具体血流动力学意义的分流量，使舒张期接受过多分流血量的心腔增大，肺动脉亦随着压力的增长而增大。如因右室扩张而使三尖瓣关闭不全，或以肺动脉高压而继发此型改变，则可以反流量为另一提示分流意义的指标，评估肺动脉压。肺与体流量之比（$\dot{Q}p:\dot{Q}s$）>2:1 时，则比较肺动脉瓣和主动脉瓣处搏出量，即可推得体与肺循环中的血量。还可以首过核素法（first-pass radionuclide study）检查分流，并作定量评估。即向体循环注入剂团量放射物质，测定肺中放射活性的增长和下降。有临床意义的分流，可由肺中放射活性保持的时间，推导分流分数。由于分流大小是以超声心动仪和放射性核素进行定量评估的，因此发生误差之处较多。只有经验丰富的实验室，才能得出最具预测性的结果。边缘性分流的生理意义，可根据多处临床和有关诊断资料，综合评估，这样得出的结论较为可靠，不能依据一次性检测的分流数据，进行治疗决策。

房间隔缺损

房间隔缺损（ASD）按解剖部位分类。最常见的**次生孔**（第2房间孔）（ostium secundum）ASD，是由于卵圆孔增大或原生隔（第1房间隔）（septum primum）吸收过多而在房间隔中央部分留下的缺损。次生孔 ASD 与获得性二尖瓣狭窄同时存在，即为**Lutembacher 综合征**，病理生理情况决定于二者的相对轻重。胚胎心内膜垫发育异常，可致多种房室管缺陷，最常见的是房间隔下部原生孔（ostium primum）处的缺损，特点是伴有二尖瓣裂（cleft mitral valve）和二尖瓣反流。静脉窦缺损（sinus venosus defect）约占所有房间沟通的2% ~ 3%，位于上腔静脉的右房连接处上方，常伴有右侧肺静脉反常引流进入上腔静脉或右房。次常见的是冠状窦处的房间沟通；常伴有异常左上腔静脉。

病理生理（pathophy siology）情况决定于分流对心、肺循环的影响。分流量大，肺与体流量之比 > 1.5:1.0时，右房和右室扩张。如再伴有系统性高血压和冠心病，左室顺应性改变，即有利于左至右分流的发生。50岁以上病人约15%有二尖瓣病。慢性右心容量负荷过重和进行性心室与心房扩张，可致右心衰竭、心房颤动或扑动。反常栓塞及房性心律失常可致卒中。由于肺动脉血流增加，故肺动脉压增高。20岁前肺动脉高压虽不常见，但40岁以后，约半数病人有之。房间隔缺损病人中，肺血管阻塞病的总发生率为15% ~20%。Eisenmenger 病合并反向分流，是孤立性次生孔缺损的晚期罕见并发症，约见于5% ~ 10%病例。

诊断

虽然多数病人30岁前都很少症状，但到年届五旬时，70%以上已受其累。初期症状如运动耐受不良、劳累性呼吸困难和疲劳等，以右心衰竭和肺动脉高压所致者居多。房性心律失常发生后，则尚可致心悸、晕厥和卒中。

查体时多数成人一般情况尚称正常。如有 Holt-Oram 综合征存在，拇指可能出现第3指骨，亦可仅为残遗或缺失。如左右心房有非限制性无并发症沟通，*a* 波和 *v* 波振幅相等。如无二尖瓣病存在，心前区触诊左室冲动一般正常。但如分流量大，则呼气末在左

胸骨旁区或吸气末在剑突下可以触及右室冲动。左第2肋间隙有时能触及扩张的肺动脉。听诊时房间隔缺损的特征是第二心音分裂增宽而固定。由于右室负荷过重和肺血管床容量增加,肺动脉瓣关闭(即P_2)迟延。$A_2 - P_2$间期固定是由于吸气时静脉反流增加,使右房压力增高,左至右分流随之减少,从而使通常呼吸时相改变消失。加之肺循环顺应性由于流量增大而减低,使得血管区间对血流量的任何进一步增加的易感性减低。左第2肋间隙处常能听到一柔和的收缩中期杂音,这是通过肺动脉瓣的血流增加所致。在大量左至右分流的情况下,通过三尖瓣的血流增多,可在胸骨左下缘听到一舒张中期杂音。晚期右心衰竭时,还有体循环充血症候。

心电图特征为不完全性右束支阻滞型改变(图65-4)。另如电轴右偏和心房改变如PR间期延长、心房颤动和扑动等,亦可见到。胸片可见肺血管充血,两侧肺野纹理增加,符合肺血流增多(图49-13)。主肺动脉及分支皆扩张。右房与右室亦扩张。心脏超声检查可以作出诊断,并提供重要预后信息(彩页3图65-5)。原生孔和次生孔型房间隔缺损,经胸超声即能确定,但静脉窦型ASD则可遗漏,除非特加关注和搜索。TEE对房间隔上部观察和肺静脉定位更为准确,配合多普勒,尚能测定肺动脉压,$\dot{Q}p:\dot{Q}s$亦可测得。

处理

房间隔缺损是否修复,决定于分流量大小和有无症状。如有明显分流,宜在25岁前尚无肺动脉高压症候时手术闭合,则远期结果与年龄、性别相当的对照组相似。40岁后如有症状并有明显分流,应予关闭,因为与内科治疗病例比较,存活率、预防功能破坏和改善运动能力等都能提高。● 如有明显分流,高龄(>60岁)亦非手术禁忌,因为很多病人症状都能得到改善。卵圆孔开放的情况如有系统栓塞亦须关闭。

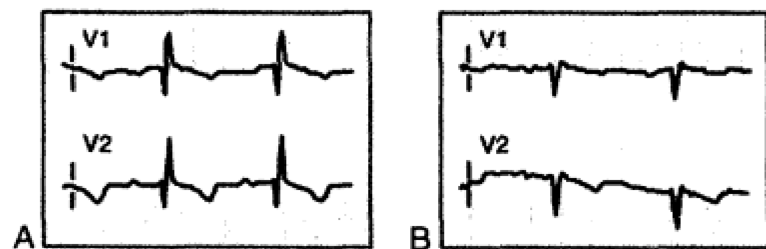


图65-4 房间隔缺损的心电图特征。右胸前导联V_1和V_2显示两种不完全性右束支传导阻滞波形:A,rSr′波形;B,rsR′波形。

无并发症次生孔ASD,可在儿童和成年后手术关闭,死亡率甚低,约1%~3%以下。手术前肺动脉压和有无肺血管病,是提示手术效果的重要预测因素。

位于中心部位的小缺损(最大可达3.5 cm),可在心导管实验室以插管技术封闭。此法处理的优点是无需胸骨切开和心肺转流(体外循环)(cardiopulmonary bypass)。采用更新器材,发生器材折断和栓塞、残遗分流之类并发症也会减少。

室间隔缺损

室间隔缺损(VSD)的解剖分类,是把室间隔分为4区:膜部隔缺损即嵴下型VSD,位于主动脉瓣下的小片半透明区,80% VSD皆为此型。由于这些缺损还不同程度向流入或流出道隔(inlet or outlet septum)延伸,故称"膜周性"(perimembranous)室间隔缺损。漏斗部缺损或嵴上流出道VSD位于室上嵴上方、肺动脉瓣下的锥隔处。流入道缺损位于二、三尖瓣之间的房室交叉(crux of the heart)处("心十字"),常伴有房室管的其他异常。小梁或肌性间隔缺损可能是多发性的,位于三尖瓣隔附着处远端,指向心尖。

VSD的病理生理和临床过程,决定于缺损大小、肺血管床状况和分流对心内血流动力学情况的影响。与房间隔缺损不同,VSD大小可能随着时间的推移而减低。所有天然生成的VSD中,约半数是小型缺损,其中半数以上可望自行关闭;中型甚至大型VSD亦可自愈,但这样的病例不到10%。生后10年内,关闭率最高,成年后自行闭合者则鲜有之。

缺损小、分流量少或微不足道,是指$\dot{Q}p:\dot{Q}s<1.5$,而肺动脉压及血管阻力正常的病人。中度缺损指$\dot{Q}p:\dot{Q}s>1.2$,肺动脉压增高但肺血管阻力未增加的病人。大型严重缺损则指$\dot{Q}p:\dot{Q}s$之比增高,肺动脉压及肺血管阻力亦皆增高的病人。VSD病人中,约10%发生Eisenmenger综合征,通常是在缺损水平尚无血流阻力时发生的,尽管缺损可能大如主动脉。左、右心室间存在收缩期压差时,生理紊乱可能甚小或微不足道,也可能是中度或重度的。

轻微缺损常无明显血流动力学影响及生理改变。但中至重度缺损则可使左房及心室扩大,扩大程度与左至右分流量平行。通过室间隔的分流,主要发生在收缩期,此时左室压力超逾右室;左房则为舒张期充盈失常。中至重度缺损时,右室亦因肺动脉压和肺血

流量的增多而受累。

诊断

成人 VSD 最常见的是小型限制性损害,可能出生时就很小,也可能已有一定程度的自行关闭。第二类是未手术的大型非限制性 VSD,有生之年大多皆在 Eisenmenger 综合征状态中度过。中等大小缺损的病人,往往从儿童时期起就有症状,因此早年获得修复的可能性较大。

通过限制性小 VSD 的轻微分流,一般皆无症状。查体时体、肺静脉皆无充血征象,颈静脉压正常。胸骨左缘可能触及一震颤。听诊 S_1、S_2 正常,无奔马律。但可听到一个 4 级以上、放射甚广的全收缩期高频杂音,以第 3 或 4 肋间最强,反映左右心室间整个收缩期都有压差。杂音响亮而心脏检查别无异常的强烈对比,亦不失为一重要诊断线索。小型 VSD 时,心电图和胸片亦皆正常。

发生 Eisenmenger 综合征的病人,则是另一极端的情况(见前文)。处在以上两种极端之间的,是中度缺损的病人,病理情况即明显左至右分流所致肺动脉高压和左心容量负荷过重的联合表现。成人的劳力性呼吸急促,是肺静脉充血和肺动脉压增高共同造成的。查体左室搏动触及范围甚广,并有程度不同的右室肥大和第二心音亢进。只要肺血管阻力低于体循环阻力,就会存在收缩期杂音。心电图常见左房增大,左室肥厚。胸片可见分流血管影像和左房左室增大。肺动脉主干大小,决定于肺动脉压力增高程度。

超声心动图可以鉴定缺损,并由左房和左室大小、肺动脉压以及右室肥大之有无,评估分流大小和影响。心导管检查则只宜限于考虑手术的病人。成人无生理影响的小缺损,无需介入检查。但有 Eisenmenger 综合征者肺血管病严重,又非手术治疗的合适人选。分流量中等,但似有血流动力学意义且肺动脉压增高的病人,最可能受惠于肺血管阻力和反应性的直接测定。

处理

VSD 无论大小,病人都应作心内膜炎防治(第 310 章)。已有 Eisenmenger 综合征者,由于肺血管阻力,已不能手术。对他们的治疗,只能集中在紫绀的内科并发症方面(见上文)。少数小缺损病人的并发症,是由于室间隔动脉瘤形成所致进行性三尖瓣关闭不全,或为主动脉瓣叶卷入缺损所致喷射性高速血流而形成的获得性主动脉瓣关闭不全。中间类别的病人,缺损产生的生理影响中等,应作手术修复。但如肺血管阻力增高,手术即属禁忌。

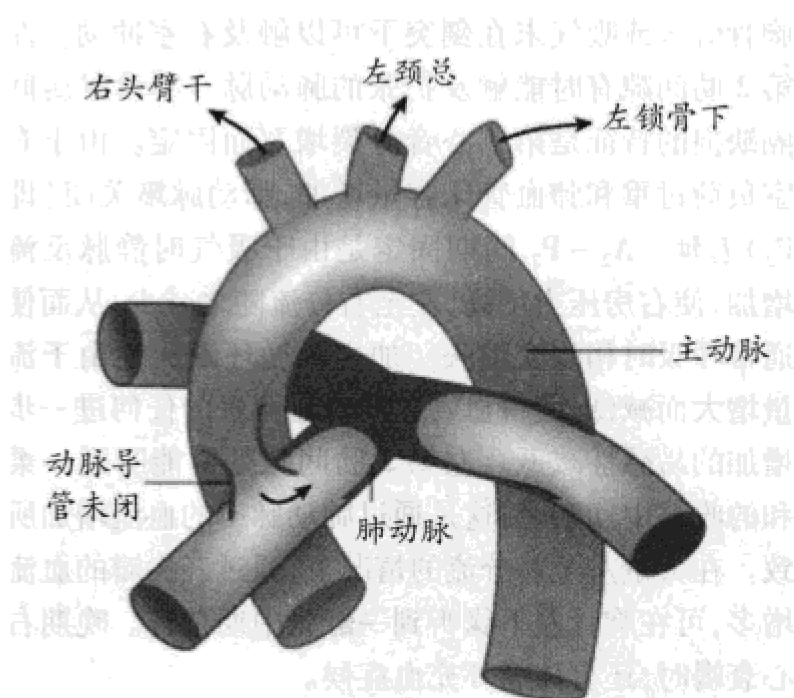


图 65-6 动脉导管未闭的解剖示意图。注意导管位置与左、右头臂血管的关系。

孤立性 VSD 手术封闭后的晚期结果,包括残留未闭者约见于近 20% 病例,但需再次手术的仅约 5%。VSD 手术封闭后的心律失常包括快速型心律失常和传导障碍。约 1/3 ~2/3 病人发生右束支传导阻滞,而发生一度房室传导阻滞和完全性心脏传导阻滞者不到 10%。VSD 手术修复后发生心源性猝死的约 2%。

动脉导管未闭(PDA)

动脉导管连接降主动脉和主肺动脉干靠近左锁骨下动脉起始处(图 65-6)。正常出生后关闭,管腔内纤维化和变性改变,而以动脉韧带残遗该处,偶可成为异常血管环的一部分。导管持续存在时,主动脉导管端可见明显钙化。

PDA 的生理影响,决定于其长度和大小,以及导管两端肺、体循环压力与阻力之比。如收缩期和舒张期主动脉压力皆高于肺动脉,主动脉血流就会循压力阶差不断进入肺动脉,再返回左房。故左房扩张,以后左室也相继扩张,而当肺动脉压力增高时,右心亦将进行性受累。

小型 PDA 虽整个心动周期都有连续血流,但并无左心扩张、肺动脉高压和症状发生。患者虽不致发生由左至右明显分流所致血流动力学并发症,但仍有发生感染性动脉内膜炎(infectious endoarteritis)的风险,通常发生在导管的肺动脉端,20 岁以后,每年发

生率约为0.45%。由于 PDA 病人的总死亡率中,约 1/3 是由于感染性动脉内膜炎,因此即使 PDA 甚小,亦应考虑封闭导管。

PDA 虽为中型或大型,但如在整个收缩和舒张期发生的左至右分流历时长短不一,则仍为限制性。左房及左室扩张和肺动脉高压,视左至右分流量而定,还与肺血管床的继发影响有关。通常于 20 或 30 岁时症状加重,主要如呼吸困难、心悸、运动耐量差等。及至发生心衰、肺动脉高压和动脉内膜炎,到四十岁时每年死亡率已达 3% ~4%,约 2/3 病人皆在 60 岁前死亡。孤立性 PDA 病人中,约 5% 发生 Eisenmenger 生理效应,肺动脉压已达体循环水平或犹过之,致有右至左分流。

诊断

发生 Eisenmenger 生理效应的病人,由于从肺动脉至降主动脉的右至左分流,下肢氧饱和度比上肢为低,这种紫绀和杵变的差异,以足趾最为突出,左臂亦由左锁下动脉而不同程度受累,右臂则不被累及。左至右分流量大时,由于舒张期血流进入肺动脉,体循环舒张期压力减低,故脉压增宽。动脉搏动亦因心搏量增加而有力。心前区触诊左右心室搏动不一,决定于右心容量负荷过重和肺动脉高压的相对程度。如主动脉肺动脉压差持续存在,则可在左第 1、2 肋间隙左锁骨下方听到典型的 PDA"机器样"杂音。随着肺动脉压力的增高,杂音的舒张期部分即渐变短。及至发生 Eisenmenger 生理效应,主和肺动脉压趋于相等,整个杂音都可消失,临床征象则由肺动脉高压决定。

有明显左至右分流的成年病人,心电图上至少有一个肢导可见双峰 P 波(bifid P wave),符合左房增大,左室亦有不同程度肥厚。约 20% 病人 PR 间期延长。年龄较大病人,胸片 PDA 处可见钙化。升主动脉和肺动脉扩张,左侧心腔增大。超声心动图虽未必能直接窥悉 PDA,但利用多普勒信号(常与杂音长度平行),仍能作出准确鉴定。对左心扩张和肺动脉高压,都能作出定量评估和监测。手术缝合前,一般尚需由心导管术检测肺血管阻力。

处理

如在婴儿和儿童早期结扎 PDA,即无需预防细菌性心内膜炎,心功能常属正常,亦无需特为随访。听诊发现 PDA,但无 Eisenmenger 综合征,则鉴于动脉内膜炎、心衰和后期死亡率等综合风险,封闭分流仍属必要。但术前应就病情的可逆性进行检测。已有 Eisenmenger 综合征者,手术即须禁忌。

PDA 可以手术或经导管法封闭。手术死亡率报道不一,无并发症 PDA 不到 1%,已有明显肺动脉高压者可达 8%。成人可经导管或蟠管封闭。应用甚广的 Rashkind 修复术,3 年随访残余分流率不到 10%。超声心动图发现的残余小缺损,如未听到杂音亦无血流动力学改变,则发生动脉内膜炎的风险似不足虑。

主动脉肺动脉窗

主动脉肺动脉窗(aortopulmonary window)是两条大血管相邻区段的大型缺损,位于二者各自瓣膜上和肺动脉分叉处的下方。病理生理情况与动脉导管未闭相似。分流量常甚大,故肺血管阻力迅速增高,而使主动脉肺动脉舒张期压差消失。杂音常以左第三肋间处听诊最真。虽有右至左分流,也不会发生差异性紫绀(differential cyanosis),因为分流是在头臂血管近端发生的。主动脉肺动脉窗与动脉导管未闭的鉴别,一般可由超声心动图落实:前者可在主肺动脉中见到左至右分流,而后者的分流则在左肺动脉分叉处。心导管术可资确诊,并能反映血流动力学情况。除非碍于肺血管阻塞病而难以封闭,应作手术修复。

肺动静脉瘘

肺动静脉瘘(pulmonary arteriovenous fistulas)可以是孤立性先天性病变,也可能是全身性遗传出血性毛细血管扩张的组成部分,或为 Osler-Weber-Rendu 综合征。瘘管主要发生在下叶或右肺中叶,大小不一,单个或多发不定。动脉供应常来自肺动脉迂曲扩张的分支。

最常见的改变是胸片上的异常不透光性,患者面颊可见红斑,也可能除轻度紫绀外,表现健康。肺动脉未氧合血与肺静脉氧合血间的分流,形成生理性右至左分流。分流量很小,未到可使左房与左室扩张的程度。心衰亦鲜有之。如瘘溃入支气管,可致咯血。遗传性出血性毛细血管扩张病人,唇、口腔和胃肠道以及胸膜、肝和阴道表面,可有血管瘤。鼻出血最常见,脑血管意外亦尝有之。遗传性出血性毛细血管扩张病人即使无右至左分流,也能发生类似短暂性缺血性发作的症状。查体时,紫绀和杵状改变可甚明显,

也可能很难发现。听诊胸壁靠近瘘道处能听到柔和的收缩期或连续性非心源性杂音。特点是吸气时增强。心电图一般正常。胸片可见一处以上阴影,主要在下叶或右肺中叶。超声心动检查能证实瘘的存在,因为由一末梢静脉注入盐水,在别无其他心内沟通的情况下,左房即可早现不透线性。无血流动力学意义的分流,由心腔大小正常亦可证实。

如血氧进行性减低,或由于反常栓塞的存在证实已有神经性并发症发生,则应考虑闭合瘘管。可供选择的治疗方式有:如瘘小且能接触到,可作皮肤穿刺插管处置,如瘘甚大,须作肺楔状切除或肺叶切除。多发性或复发性瘘的治疗则甚感棘手。

左和右心室流出道的孤立性梗阻性损害

流出道梗阻损害并发症,与梗阻近端心腔承受压力负荷过重的继发影响有关。在固定性梗阻的情况下,体或肺血流量不能增加,即可造成运动耐量减低、心肌灌注不足、室性心律失常和猝死。

右室流出道梗阻

右室流出道梗阻可以发生在肺动脉瓣水平(见下文),或在其上的主肺动脉及其分支,或在其下即右室本身。**瓣上和分支肺动脉狭窄**是 Fallot 四联症的重要和常见并发症(见下文)。大量左至右分流病人为减少肺血流量而施行姑息性肺动脉束带术后,有时出现残余性瓣上肺动脉狭窄。先天性分支肺动脉狭窄可以单独发生,亦可伴有瓣膜性肺动脉狭窄、分流性损害及不同的综合征。Noonan 综合征患者面部表型甚具特征,身材短小并有蹼颈,心脏损害如肺动脉瓣发育异常、左室肥厚型心肌病和末梢肺动脉狭窄等。Williams 小鬼面容综合征(elfin facies syndrome)时,瓣膜上肺动脉狭窄可与瓣膜上主动脉狭窄偕发。

肺动脉瓣闭锁(pulmonary atresia)指肺动脉瓣缺失、无孔或关闭,常与其他畸形联合发生。如伴有非限制型室间隔缺损,则为一复杂紫绀型畸形,后文另有讨论。

原发性**漏斗部狭窄**(infundibular stenosis)而室间隔完整,可能是紧依漏斗部下方的纤维性束带所致,**双腔右室**(double-chambered right ventricule)的梗阻是由反常肌束造成的,它把右室分为高压和低压两个心腔,前者在肥大的肌束下方,后者在肌束上、瓣膜下。临床表现视其他损害如肺动脉瓣狭窄及室间隔缺损等之有无而定。

瓣膜性肺动脉狭窄

孤立性先天性**瓣膜性肺动脉狭窄**(valvular pulmonary stenosis)为一常见损害,20%病例为二叶瓣(bicuspid valve)所致,10%为黏液瘤性改变和高度增厚所致瓣膜发育异常引起的,其余大多为三叶瓣异常所致。老年病人瓣叶融合引起不同程度的增厚和钙化。

瓣膜性肺动脉狭窄病人,25 年存活率在 95% 以上,但严重狭窄和收缩期高峰压差 > 80 mmHg 的病人较差。狭窄轻度(压差 < 50 mmHg)和中度(压差 50 ~ 80 mmHg)病人,细菌性心内膜炎、复杂室性心律失常和狭窄发展加剧都不常见。

诊断

中度甚至重度肺动脉狭窄亦可无症状。重度狭窄时,除运动耐量减低外,还可伴有晕厥前期和室性心律失常。进行性右心衰竭是最常见的死亡原因。明显狭窄者查体可见颈静脉 a 波突显,反映右室已失顺应性。触诊可在胸骨旁发现右室肥大所致持续性杠举。如瓣叶尚有活动性,可以听见呼气性收缩期射血喀喇音(ejection click)。中至重度狭窄时,可以在左第 2 肋间听到和触及 3 级以上收缩期杂音。随着梗阻程度的不断加重,杂音长度也在增加,高峰强度则不断推向收缩后期。如发生右室衰竭,将出现三尖瓣关闭不全和体静脉充血。**心电图**可见电轴右偏,标导Ⅱ上右房 P 波高耸。轻度以上狭窄时,V_1 导程上 R 波振幅超过 S 波。即使狭窄仅为轻度,胸片示可见主肺动脉扩张。左肺动脉扩张常较右肺动脉为甚,这是由于高速射血方向向左之故。随着右侧心腔的扩大,右室亦可出现程度不一的肥厚。超声心动检查可以确诊,并由多普勒超声对其轻重作出评估。

处理

瓣膜性肺动脉狭窄病人压差 < 50 mmHg,一般适用姑息疗法,除非已有症状存在。心导管检查压差 > 80 mmHg 的病人和压差 > 50 mmHg 但有症状的病人,应建议矫治。成人先选用经皮肺血管成形术,10 年随访证明效果一直良好。瓣下狭窄(右室双腔)病人应手术切除右室肌带。

左室流出道梗阻

左室流出道梗阻可以发生在主动脉瓣或其上、下。孤立性**主动脉瓣下狭窄**(subaortic stenosis)以紧依瓣下的纤维肌性环所致者最常见,在所有先天性左室流出道梗阻中,此型损害约占15% ~20%。伴有主动脉瓣关闭不全者约50%病例。瓣上主动脉狭窄是主动脉窦上方的中膜和内膜增厚引起的,可能发生早期冠状动脉粥样硬化甚至冠状动脉口阻塞。

先天性瓣膜性主动脉狭窄

正常主动脉瓣有3个瓣叶和连合(commisures)。婴儿的严重主动脉瓣狭窄,大多皆为单瓣尖主动脉瓣(unicuspid aortic valve)所致(第72章)。二叶式主动脉瓣是最常见的心脏先天性畸形,出生时运作正常,及至发生钙化和纤维化改变,即渐趋阻塞;一叶或两叶脱垂,则可致主动脉瓣关闭不全。

主动脉瓣狭窄的病理生理情况,不仅决定于狭窄轻重,而且与诊断时年龄有关。当运作正常的二叶式主动脉瓣由于变性改变,成年期发生狭窄时,诊断和干预条件与其他类型的获得性主动脉瓣狭窄相当(第63章)。当瓣膜狭窄为先天性时,终生承受压力负荷过重的心肌表现,与后天发生的血流动力学负荷是不同的。

儿童时期诊断先天性瓣膜性主动脉狭窄的病人,总体25年存活率估计为85%。最初由心导管测得的高峰压差<50 mmHg的儿童,长期生存率在90%以上,压差>50 mmHg者则为80%。

诊断

症状包括心绞痛、劳力性呼吸困难、晕厥前期和晕厥,并可发展为心力衰竭。二叶式主动脉瓣的听诊特征是比第一心音音调更高的收缩期射血喀喇音,最佳听诊部位不在心底而在心尖。这是狭窄瓣膜收缩期上移突然运动时产生的,其后继以典型的主动脉瓣狭窄杂音(第72章)。待瓣膜明显钙化,活动度减低,射血杂音即不复有。二维超声心动图甚易确诊,主动脉瓣叶数和方向亦可立时确定。

处理

轻度狭窄高峰压差<25 mmHg的病人,一般只需姑息处理,但患者仍需严密监护,因为他们中间约20%在长期随访中仍需作出干预。只有高峰压差<20~25 mmHg、心电图正常、运动试验正常的无症状病人,才可对其参加运动不作限制。有症状儿童或压差>30 mmHg但无明显主动脉瓣关闭不全的患儿,以经导管主动脉瓣切开术处置为宜。青年人可以考虑主动脉瓣成形术,但手术效果会受钙化影响,故常需更换瓣膜(第72章)。成人治疗对策与其他病因性主动脉瓣狭窄相似。瓣膜下主动脉狭窄病人,如压差峰值>50 mmHg,有症状或出现进行性主动脉瓣关闭不全,即应手术。

主动脉缩窄

主动脉缩窄(aortic coarctation)发生在紧依左锁骨下动脉远端、动脉导管或其残遗动脉韧带附着处。还有少数缩窄嵴位于左锁骨下动脉的近端。最常见的伴随异常是二叶式主动脉瓣,另如室间隔缺损及动脉导管未闭等亦尝有之。所谓主动脉"假缩窄"(pseudocoarctation),是指主动脉弓弯曲或扭结,但并无明显压差存在。

主动脉缩窄的最常见并发症是系统性高血压和继发性左室肥大及心衰。系统性高血压是由于主动脉近端血管顺应性减低,以及阻塞下方肾动脉灌注不足致使肾素-血管紧张素系统活化所致。左室肥大则是慢性压力负荷过重引起的。充血性心力衰竭最常见于婴儿和40岁以后。梗阻近端高压促使乳内、肩胛和肋间上动脉产生侧支血管,到达降主动脉的肋间支。侧支循环随着年龄的增长而增多,为下肢和脊髓灌注。以上机制对未手术病人固称适宜,而与手术有关的重要发病率则皆以此,运动障碍就是脊髓灌注保护不足引起的。动脉瘤以升主动脉和大脑动脉环(circle of Willis)最为显著。冠心病提前据信与引起的高血压有关。并发症如缩窄处的细菌性动脉内膜炎或更常见的二叶式主动脉瓣处心内膜炎,以及脑血管并发症、心肌梗死、心衰、主动脉夹层形成等,约见于2% ~6%病例,未经手术的高龄患者更易发生。

诊断

青年人可无症状,而是偶尔发现系统性高血压和下肢搏动减弱的。青少年男子如有原因不明性上肢高血压,都应想到此症。压力差异可致鼻出血、头痛、下肢疲困或跛行。老年病人则可有心绞痛、心衰症状和血管并发症。

查体可见下半身发育常不如上身。髋窄、腿短，与宽肩、长臂相对。应测定两上肢和一下肢血压，如腘动脉收缩压比上肢收缩压增高不到 10 mmHg，即属异常。但舒张压则上下肢皆应相同。右臂血压与左臂相差 30 mmHg 以上，也符合左锁骨下动脉血流受损的情况。右肱动脉搏动强劲有力，而下肢股、腘、足动脉则隆起徐缓甚至缺失。眼底检查可见视网膜动脉迂曲或呈螺旋形。心前区触诊符合左室压力负荷过重。听诊应注意二叶式主动脉瓣的收缩期射血音。缩窄本身产生的收缩期杂音在后面位于胸中部，杂音长度与缩窄轻重相关。胸前部可在锁骨下区和胸骨缘或腋部听取侧支血流增多的胸部收缩期杂音。

成人主动脉缩窄，心电图上最常见的改变是左室肥大。胸部放射线检查则无诊断意义。缩窄节段所在位置，上为扩张的左锁骨下动脉，下为向左凸起的降主动脉，构成所谓“3”字征(图 65-7)。缩窄位于左锁骨下动脉以下时，由于肋间后动脉扩张所致两侧肋骨切迹，可由第 3 至第 8 肋骨后看到。如缩窄位于左锁骨下动脉近端，则肋骨切迹只限一侧，左侧肋骨不受累及。经胸超声可以证实降主动脉中的压差，确定左室肥大的存在。MRI(第 53 章)是观察降主动脉解剖情况的最佳检查方法。如拟手术，应作心导管测压，并对侧支作出评估。

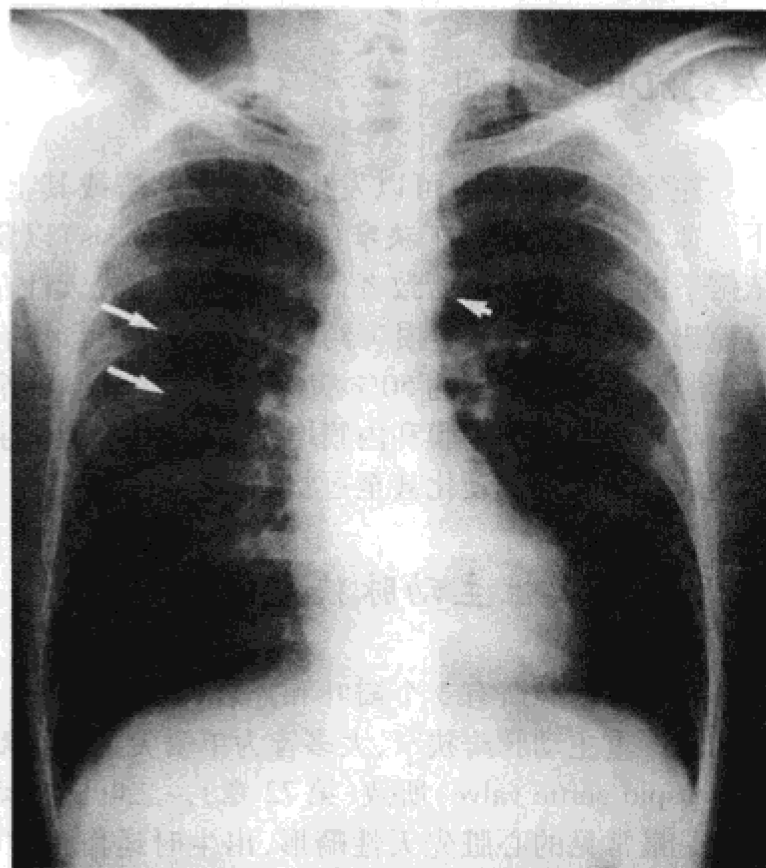


图 65-7 主动脉缩窄病人胸片，图示由扩张的左锁骨下动脉(上)和扩张的主动脉(下)(短箭头)形成的“3”字征。注意切迹以第 7、8 肋骨水平最为明显(长箭头)。升主动脉扩张段亦可看到。

处理

心导管检查压差 >30 mmHg 的病人，应考虑修复。40 岁以后手术，约半数病人还会留下高血压；1 ~5 岁间手术，长期随访证明高血压患病率不到 10%。以前作过手术的病人，又有局灶性再缩窄，治疗首选气囊血管成形术。安置血管内膜支架，可使成人缓解不全和再狭窄发生率减低。局灶性并发症有主动脉瘤，主动脉破裂偶见。

VALSALVA 窦和冠状动脉异常

VALSALVA 窦动脉瘤

主动脉根部，主动脉瓣叶附着于主动脉壁，其上有 3 个小囊即窦。一个发出右冠状动脉，一个发出左冠状动脉主干，另一名为“无冠窦”(non-coronary sinus)。此处窦壁薄弱，能形成动脉瘤，并可能破裂。90% 以上病例的动脉瘤累及右冠尖或无冠尖。破溃一般是发生在右房或右室水平，故在主动脉高压驱动下，形成大量左至右分流。

过去未有症状的年轻人，主要是感到胸痛，并迅速发展至呼吸急促，有时是在体力劳动后发生的。查体符合明显心衰。即使是在主动脉和右心之间沟通，左右心室衰竭亦非罕见。典型杂音响亮而为连续性的，常有震颤。在此基础上，还可由于损伤邻近的主动脉瓣而发生瓣膜关闭不全的杂音。胸片显示左右心室容量负荷过重，并有分流血管和肺静脉充血征象。超声心动图可以作出诊断。心导管检查则可确定动脉瘤破溃附近冠状动脉仍完好。

尽管随着心脏的扩张，症状可能消失，但心脏失代偿的不断加重，患者仍将在破溃后 1 年内死亡。因此 Valsalva 窦动脉瘤破溃应急诊手术修补。

冠状动脉瘘

左、右冠状动脉瘘，90% 皆引流到右心室、右心房或肺动脉(按多少为序)。青年病人常无症状，但随着心腔的不断扩大，可致室上性心律失常。如瘘道造成冠脉窃血，即将供应心肌的血液转流“窃去”，则可发生心绞痛。大瘘可致充血性心力衰竭。素称健康

的无症状亦无紫绀的青年人,如发现连续性杂音,应想到这一可能。大多数瘘都有小量分流,故心前区杂音常不到3级,除非分流量大,心电图及胸片仍皆正常。超声心动图特别是TEE可资诊断。皮肤穿刺插管,以蟠管栓塞封闭瘘管较为可取,手术结扎亦可选用。

冠状动脉发出异常

左冠状动脉主干正常由左Valsalva窦发出,向左至右室流出道后面。右冠状动脉起于右Valsalva窦,向右至右心室。进行冠脉造影者中,约0.6%~1.5%患者冠状动脉孤立性起源异位或异常(图54-2)。

最常见的反常是左冠状动脉由右Valsalva窦异位发出,其次为右冠状动脉反常发出,以及左主干由右窦反常发出。如反常冠脉不在肺动脉和主动脉间行走,则预后良好。反之,如左冠脉主干在以上两条大血管间行进,则发生缺血、心肌梗死和死亡的风险最大。

冠状动脉也可能由肺动脉干发出。如左右冠脉皆由此发出,则患儿常在新生儿期夭亡。如仅冠脉左前降支由肺动脉干发出,则活至成年的概率约10%,决定于正常冠脉向反常动脉侧支的逆行血流建立情况。此侧支血流可以产生连续性杂音而在胸骨左缘听到,分流量大可致充血性心力衰竭,血液由正常动脉转流而去则可致冠状动脉窃血综合征。

一个冠状动脉口发出一条冠状动脉,再由此分出左、右冠状动脉,再由左支发出旋支和前降支。冠状动脉口可由左或右主动脉窦发出。冠状循环运行正常,除非有一分支在主动脉和肺动脉之间通过。

诊断技术包括血管造影、MRI和TEE。对由肺动脉发出的反常冠状动脉,以手术移入主动脉为宜。对在肺动脉和主动脉间通过的反常动脉,则以搭桥移植进入远端血管为宜。

特异性复杂损害

FALLOT四联症

Fallot四联症(tetralogy of Fallot)是最常见的紫绀畸形,特点为肺动脉(瓣下)漏斗隔(subpulmonary infundibular septum)向上向前移位,造成肺动脉瓣狭窄、室间隔缺损(VSD)、主动脉骑跨(aortic override)和右心室肥大的四联病症。VSD 80%病例皆为膜周型。其他心脏异常如右位主动脉弓,约见于25%病例。还有约10%病例伴有左前降支异常,由右冠脉瓣尖发出,越过右室流出道。其他伴随异常如房间隔缺损(ASD)、左上腔静脉、房室管缺损、主动脉瓣关闭不全等。肺动脉闭锁时,肺血流来自主动脉至肺动脉的侧支。这类患者预期寿命有限,除非施行分期再建手术。

未修复的Fallot四联症生理状况,决定于肺动脉流出梗阻的轻重和部位,以及通过非限制性VSD的体/肺血管阻力相互作用。由于肺动脉瓣狭窄,肺内阻力相对固定,故体循环血管阻力减低时(如运动),右至左分流增多,紫绀随之加重。患儿在奔跑后蹲下,就是想通过下蹲屈膝增加体循环血管阻力,以改变这一局面。天然肺血流量是不足的,除非动脉导管保持开放,成年紫绀患者只能通过姑息性手术来增加肺血流量。

未修复病人检查可见中央性紫绀和杵状指(趾)。右心室搏动突出。第二心音为单一成分,即主动脉瓣关闭音,P_2消失或不明显。通过肺动脉瓣的收缩期杂音甚微或无,这是因为梗阻愈重,右至左分流愈甚,流经细小的右室流出道的血流量愈少。成人常能听到主动脉瓣关闭不全的舒张期杂音。如未做姑息性体/肺动脉分流术,将因高度压差而产生响亮和连续性杂音。未做手术的病人,漏斗部狭窄和紫绀将不断加剧。在姑息性手术推出前,半数患儿将在生后数年内死亡,活过30岁是很不寻常的。

完全手术修复包括室间隔补片闭合,解除右室流出道梗阻。重建远端肺动脉床,以保证肺的充分血流。过去所作姑息性分流常予去除。儿童时期完全修复,10年存活率可达90%~95%,功能状况良好,30年存活率亦可达85%。即使在成人期完成矫治,手术死亡率亦低,长期随访收效亦可望良好。

修复后,约25%病例残遗肺动脉瓣近端或远端狭窄,右室压差超逾体循环的50%。一定程度肺动脉瓣关闭不全亦属常见,特别是在肺动脉瓣水平插入补片或已作肺动脉瓣切开术(pulmonary valvotomy)者,尤易发生。约20%病例有VSD残留。手术修复后,患者可无症状,或有与长期并发症相关的症状。这些症状可能反映休息或运动时残遗的右室压力或容量负荷过重,或为心律失常。如反常左前降支通过右室流出道时在手术修复中被损伤,则青年患者亦可发生心绞痛。无紫绀成人,杵状指(趾)常能消退。由于残遗肺动脉瓣关闭不全或狭窄,常能触及右室冲动。但因仍无功能性肺动脉瓣,故第二心音仍为单一

成分。收缩期杂音可能由于残遗肺动脉瓣狭窄、残遗VSD或三尖瓣关闭不全。舒张期杂音则反映主动脉瓣或肺动脉瓣关闭不全。修复后室性心律失常常见，猝死率高达5%。

未修复的Fallot四联症患者，心电图所见主要如电轴右偏、右房增大、心前导联上右室电动力优势等。手术修复后的最常见改变是完全性右束支传导阻滞，约见于80%～90%病例。胸片显示心尖向上，连同肺动脉段凹陷，形成典型的“靴形心”(boot-shaping heart)。图65-8即成年患者手术修复后情况。虽然肺动脉段已不凹陷，但心尖仍向上。无论已作或未作修复的病人，超声心动图皆可确诊，阐明心内并发症。分流通畅性可由多普勒测定。MRI则能精密确定远端肺动脉的狭窄。心导管检查则只宜限于考虑手术或再手术者，以及需对冠状循环的完好性进行澄清的病人。

运动耐力改变、心绞痛、有心衰征象以及有显症性心律失常和晕厥的病人，应作全面检查。如由于残遗流出道狭窄，致使右室压力超逾体循环2/3，肺动脉瓣关闭不全并有右室功能失常及持续性心律失常，或残余VSD造成明显分流，一般皆应考虑再次手术。

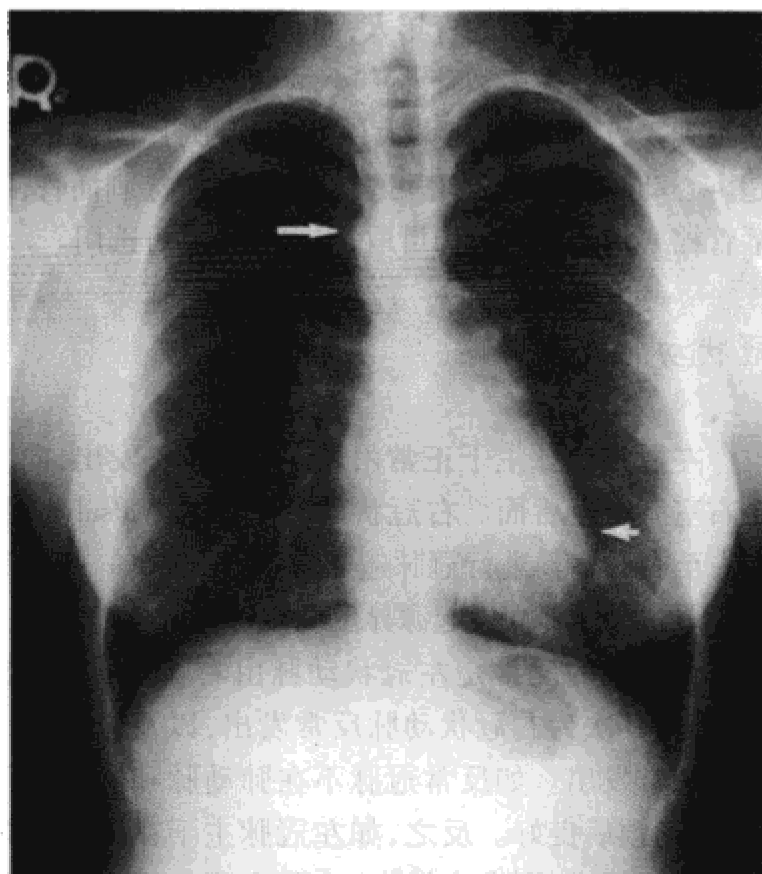


图65-8 成人Fallot四联症手术修复后的胸片。右主动脉弓和气管向右凹入(长箭头)。右心室尖仍向上(短箭头)。注意胸骨金属丝与心内修复是一致的，说明右室流出道广泛增大后，肺动脉段常甚丰满。

大血管完全错位

大血管完全错位(TGA)是次常见紫绀型损害，手术矫治的病人正在增多。单纯性大血管错位时，心房、心室位置仍正常，但主动脉由右室发出，而肺动脉由左室发出。此时相对于肺动脉而言，主动脉是向前向右，这是最常见的。按其解剖关系体、肺循环是平行的，即去氧血液在右心和体循环间再循环，而氧合血液则由左心至肺再循环。这种情况是不适合生命要求的，除非有室间隔缺损、动脉导管未闭或房间隔缺损存在；约15%病例有具血流动力学意义的室间隔缺损。10%～25%病例左室流出道有肺动脉瓣下梗阻。

Senning或Mustard心房隔板修复术(atrial baffle repairs)是最先提出的矫治手术，即把氧合血液从左房引入右室，以便射入主动脉，而使去氧血避开右房，流入左室，以进入肺动脉。此法矫治虽能取得免于紫绀的生理效果，但右室要永久承担主动脉任务，面对体循环压力泵送血液，这样的终生任务不是它所能胜任的。如肺动脉瓣下狭窄明显，则Rastelli手术可以在心室水平重引血流，即在心内通过VSD建立连接左室和主动脉的隧道，再在心外在左室和主动脉间插入管道。近来提出的**动脉转接手术**(arterial switch operation)，是把主动脉和肺动脉分别在其瓣膜上方横断，再转接到各自生理流出道和对应的心室上。冠状动脉近端则由原来主动脉窦转移到新主动脉(即原来的肺动脉)。经此手术，左右心室又恢复它们在胚胎学上规定的角色。

如成人患者发绀，生来即有心内分流或为一姑息性分流，就应转往适当医疗中心，以探索心内修复的可能。目前患大血管错位的成人，最常做的手术就是心房隔板修复术，预期15年存活率为75%，20年存活率70%。做心房隔板手术的病人，症状有运动耐量减低、由缓慢型心律失常或心房扑动所致心悸以及右室衰竭等。病人应不发绀，除非有隔板逸漏。临床表现决定于系统性右室衰竭之有无。听诊第二心音成分单一。心电图可见窦性心动过缓，但随着病人的年龄增长，可能出现结性心律和心脏传导阻滞。胸片可见右室有程度不同的增大。超声心动图可资确诊并探查有关异常。但如拟手术或再手术，则心导管检查更为可取。约20%病例由于隔板相关并发症、进行性左室流出道狭窄或严重三尖瓣反流而需再次手术。

先天纠正型大血管错位

先天纠正型大血管错位(congenitally corrected TGA)时，大血管移位，心室转换，但心房仍在正常位置。体循环(左房、形态学右室和主动脉)与肺循环

(右房、形态学左室和肺动脉)仍是连贯的。因此病人不会发绀,除非还有心内分流存在。右室与主动脉相连,终生承担体循环工作,患者最终衰竭,部分亦缘于此。伴随损害有室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄和左心三尖瓣的 Ebstein 畸形。完全性心脏传导阻滞的发生率为每年 2%。先天纠正型大血管错位病人如无其他伴随缺损,可以一直保持无症状,但到年届六旬,可能发生明显的房室瓣关闭不全、右(体循环)室衰竭、室上性心律失常和心脏传导阻滞。

右侧 EBSTEIN 异常

三尖瓣的隔尖和后尖主要来自右室,由它释出的一层肌肉脱离心腔,成为瓣组织。此过程如有异常,三尖瓣的后尖和隔尖仍将系于肌肉,黏附于右室表面,从而成为 Ebstein 异常的诊断特征,三尖瓣隔叶向心尖移位。

右侧三尖瓣 Ebstein 异常时,右心由 3 个解剖区间构成:右房本身、真右室和二者间的右室心房化部分。三尖瓣隔叶和后叶移位,而居房化右室和真右室之间。轻度 Ebstein 异常时,三尖瓣叶限制程度甚轻,前叶仍能活动,真右室也只稍有减少。重度 Ebstein 异常时,三尖瓣叶组织严重受限,真右室变小而收缩性能减低。从功能上说,瓣膜是关闭不全的,因为心室收缩时三叶不能会合。损害较重时,瓣膜关闭不全和右室功能非同步性改变,引起右室扩张和右心衰竭。由于三尖瓣叶受限程度不一,心房化右室和真右室相对大小不一,临床所见此型异常程度轻重相差悬殊。最常伴随的心脏缺陷是次生孔型房间隔缺损或卵圆孔开放,据报道半数以上病人有之。查体时,如三尖瓣关闭响亮、迟延,可以听到 S_1 的第二成分,即喀喇性"帆音"(sail sound)。

12 导联心电图可见 P 波高耸,QRS 复波形态异常。约 20% 病例有预激(pre-excitation);室上性快速型心律失常、心房颤动和扑动,约见于 30% ~40% 病例,也是青年和成人右侧 Ebstein 异常时最常见的改变。

如果把所有年龄病人都考虑进来,则在年届四旬或五旬前,预期死亡率约 50%。手术选择为三尖瓣置换或修复,关闭房间隔缺损。三尖瓣成形术是否可行,决定于三尖瓣前叶的大小和活动度,因须以此瓣叶建构右侧单尖瓣。

房室管缺损

胚胎房室管通道(atrioventricular canal)的分隔,使房间隔下部和室间隔上部关闭。分隔是由心内膜垫生长达成的,二尖瓣和三尖瓣的发育,亦由此垫。因此这组异常被称为"房室管缺损"或"心内膜垫缺损"(endocardiac cushion defect)。

部分性房室管缺损是指原生孔型房间隔缺损(ostium primum ASD)及二尖瓣裂(cleft mitral valve)。患者兼有房间隔缺损和不同程度二尖瓣关闭不全的血流动力学改变。12 导联心电图上典型改变为电轴左偏,导联 I 及 aVL 上有一 Q 波,PR 间期延长。超声心动图显示房间隔下部有一缺损,二尖瓣瓣裂。

完全性房室管缺损罕见,包括原生孔型 ASD,流入道室间隔缺损(常延伸至室间隔膜部)以及共同房室瓣。成人患者如未手术,常有 Eisenmenger 综合征,除非伴随的肺动脉瓣狭窄使肺血管床受到保护,或室间隔缺损已自行关闭,此时生理效果即与部分房室管缺损相似。

手术治疗为关闭房和(或)室间沟通,重建房室共同瓣膜,修复二尖瓣裂。成人手术修复后,可能遗留明显的二尖瓣或三尖瓣关闭不全。甚至手术后,在左室流出长道上也能发生获得性主动脉下梗阻,而在心血管造影时出现典型的"鹅颈畸形"(gooseneck deformity)。

单室心与三尖瓣闭锁

所谓单一心室(single ventricule)、共同心室(common ventricle)和单室心(univentricular heart),都是指"双重入口心室"(double-inlet ventricle),即以一个心室腔接受来自二尖瓣和三尖瓣的血流。75% ~90% 病例的单个心室,形态学上都是左心室。大动脉常有一条受阻,如不手术,寿命有限。经过姑息性手术和个别未手术病例,如有左室形态的单一心室,又有肺动脉瓣狭窄使肺血管床受到保护,则最有可能幸存至成年。

三尖瓣闭锁(tricuspid atresia)时,右房和右室间无开口,且右室发育不全。形态学左室皆发育正常,成为唯一有功能的心室。进入右房的血流,通过必有的房间隔缺损进入左房,再进入左室。临床表现不一,包括室间隔缺损、大动脉异位和不同程度的肺动脉瓣狭窄,所有这些都可用于三尖瓣闭锁的分类。如未手术,50% 患儿于生后 6 月内夭折,90% 死于 10 岁前。

成人病例很少未经手术。经 Fontan 手术后,可无紫绀;如有紫绀并经姑息性处理,仍可受惠于进一步姑息或 Fontan 手术。通过 Glenn 分流或 Fontan 手术,使体静脉与肺循环直接吻合。如此来自体静脉的

静脉血流，进入肺循环，氧合后回到左侧心房，汇入仅存的功能性心室，再由此把氧合血液泵入体循环。Glenn 吻合术是把部分体静脉血转流入肺，Fontan 手术则是把整个体静脉循环转入肺血管床而使病人不再发绀。要想使 Fontan 手术获得理想效果，须具备以下条件：肺血管阻力低；单一心室功能良好；体静脉与肺动脉间吻合畅通。5 年随访表明：Fontan 手术幸存者，80% 以上都是纽约心脏学会分级心功能 Ⅰ、Ⅱ 级病人，还有少数病人成功完成妊娠。如果把所有年龄病人都考虑进来，10 年存活率自 60% ~70% 不等。晚期死亡原因为再次手术、心律失常、心室衰竭和蛋白流失性肠病（protein-losing enteropathy）。

血管畸形

主动脉弓异常

血管环和其他主动脉弓异常

主动脉弓最常见的发育异常之一是右锁下动脉异位，此动脉在左锁下动脉远端发出，向右在第 3 胸椎水平从食管后经过。这种情况虽多，但很少有症状。如有症状，则称为**压迫性吞咽困难**（dysphagia lusoria），以示其咽下困难系食管受压所致。咽弓和主动脉远端发育异常，可在气管和食管附近形成**血管环**（vascular rings）。结果常属良性，如有呼吸障碍或咽下困难，则需手术。如左肺动脉由右发出，向左在气管和食管间通过，则为**肺动脉悬带**（pulmonary artery sling）。如有气管受压症状，亦需手术。

右主动脉弓（right aortic arch）是指主动脉弓行程向右而不是向左。最常见的解剖变异即镜像分支（mirror-image branching）。绝大多数患者都伴有其他先天性损害，特别是 Follot 四联症。

静脉连接异常

体静脉反流异常

永存左上腔静脉（persistent left superior vena cava）偶可从胸片或超声心动图中意外发现。临床意义决定于冠状窦发育情况。如冠状窦形成正常，则左上腔静脉即经冠状窦汇入右房。如冠状窦发育不正常，永存左上腔静脉注入左房，则通过专属右至左分流而有紫绀发生。通常分流是以房间隔缺损出现，也可能是通过复杂的心脏异常实现的。下腔静脉中断而以奇或半奇静脉延续时，肾静脉以上静脉反流异常。肾静脉以上的下腔静脉血流进入奇静脉，仍由脊椎右侧正常上行，注入上腔静脉与右房连接处。比较少见的解剖情况是：下腔静脉血流进入半奇静脉，排空于永存左上腔静脉。但是这种情况很少是单独发生的，常伴有其他单纯或复杂畸形。

肺静脉反流异常

肺静脉反流**部分异常**时，一支或更多（但不是所有 4 支）肺静脉未与左房相连。最常见的情况是右肺静脉与上腔静脉相连，通常是以一静脉窦 ASD 连接的。右肺静脉与下腔静脉异常连接时，胸片可见土耳其弯刀样阴影，故名"**弯刀综合征**"（scimitar syndrome）。伴随异常有右肺发育不良、支气管系统异常、右肺动脉发育不全和右位心等。肺静脉反流部分异常时的左至右分流生理影响，与房间隔缺损相似。

肺静脉反流**完全异常**时，所有肺静脉都异常连接于右房或隔上（下）的某一体静脉。如在隔下，则同时伴有肺静脉阻塞，如在隔上，则情况不一。房间隔缺损是维持生命所必需的。约 1/3 病例伴有重大心脏复杂畸形。

三房心（cor triatriatum）时，肺静脉汇入附属心腔，后者通常是以大小不一的开口，与左房相连。血流动力学影响即由此孔道的大小而定，而与二尖瓣狭窄时相似。如有肺静脉高压症状，即应手术。

心脏位置异常

正常心脏居左，故称左位心（levocardia）。心脏位置异常（cardiac malposition）是就心脏在胸内位置与其他脏器位置关系而言的，它与心房位置通常是一致的。即当肝居右、胃居左时，接受体静脉血的心房（右房）居左，而接纳肺静脉血的心房（左房）则居左。脾缺失及多脾综合征与多种复杂心血管畸形相关。

右位心和中位心

右位心（dextrocardia）时，心脏在胸腔右侧，有时

伴有内脏左右易位(situs inversus)。如心脏居右,并有心房转位、右位胃及左位肝,则为**右位心合并内脏转位**。这种解剖关系亦称**镜像右位心**(mirror-image dextrocardia),心室转位,同时内脏包括心房亦皆转位。心功能一般运作正常,诊断常是意外作出的。心音听诊右胸较强,肝在左侧触及。胸片可见心尖居右,左半膈较低,胃泡居右。心电图上Ⅰ导P波、T波倒置,QRS为负,aVR与aVL波形亦与正常相反。从V_1到右侧V_6可以看到镜像进展。为确定心内解剖结构正常,应作超声心动图。**右位心而内脏正位**(situs solitus)时,心室倒转而内脏则否,心房亦未变,常伴有严重心脏畸形。**中位心**(mesocardia)时,心脏位于胸腔中部,心房、心室解剖关系皆正常。胸片上心尖居中或向右移位。一般无其他心脏畸形。

具体问题

预防心内膜炎

先天性心脏病者生存时间的延长,形成了一个感染性心内膜炎发生风险增高的群体(第310章)。感染最常发生在湍流压差的低压方,如限制型室间隔缺损、动脉导管未闭、二尖瓣瓣裂、主动脉缩窄(最常发生在伴随的二叶主动脉瓣处)以及手术后病人的人造分流、瓣膜和通道处。但右心孤立性低压损害发生心内膜炎的风险不大。

心内膜炎应及早想到,先作培养,再开始抗生素治疗。目前有关细菌性心内膜炎的预防建议,对大多数先天性心脏病患者都是适用的,但以下情况例外:孤立性房间隔缺损和已作手术修复、未发现残遗分流已达6月以上的房或室间隔缺陷和动脉导管未闭。

运动

运动评估的目的,是了解治疗性干预的功能效果,提出体育疗法的指导方案。尚有血流动力学损害残留以及未作手术修复的先天性心脏病者,应每年评估一次,必要时需做体检、心电图和心脏超声检查。另如Holter监护和运动测试等项目,酌情增加。要注意检查肺动脉高压、心律失常、心肌功能失常以及与运动有关的头晕、晕厥、呼吸困难和胸痛等症状。

表65-2

先天性心脏病成人的运动建议

情况	不加限制	低或中强度*	禁止
ASD†	无PHT,无Arr,心室功能正常	PA压>40 mmHg,ETT正常,无Arr	Eisenmenger
VSD†	小型,无PHT,无Arr;心室功能正常	中型VSD	Eisenmenger
PDA†	小型,无PHT,无Arr;心室功能正常	PA压>40 mmHg,ETT正常,无Arr	Eisenmenger
缩窄‡	上下肢压差≤20 mmHg;休息和运动时BP正常	上下肢压差≥20 mmHg,BP及EFF正常	上下肢压差≥50 mmHg或有主动脉瘤
PS	压差<50 mmHg,无Arr,心室功能正常	压差≥50 mmHg	压差≥70 mmHg或有室性Arr
AS	压差≤20 mmHg,ECG正常,ETT正常;无症状	压差>20 mmHg,ECG正常,ETT正常,无症状	压差≥50 mmHg或有室性Arr
修复后TOF	RV压正常,无分流,无Arr	RV压增高或PR中度,或SVT	RV≥65%体循环或左室;ETT时出现Arr或PR重度
Mustard或Senning手术		无心脏扩大、Arr及晕厥,ETT正常	休息或运动时Arr
c-TGA未手术	无心脏扩大,TR轻度,无Arr,ETT正常	RV中度功能失常,TR中度,无Arr	重度TR或失控Arr
Ebstein	轻度Ebstein,无Arr。手术后有轻度TR	中度TR无Arr	重度Ebstein或失控Arr
Fontan		O_2饱和度正常,ETT及心室功能接近正常	中(重)度MR或TR或失控Arr

*根据各项体育项目竞赛时运动的高峰动态和静态内容;† 未手术或术后6月;‡ 未手术或术后1年

Arr=心律失常;AS=主动脉瓣狭窄;ASD=房间隔缺损;BP=血压;c-TGA=纠正型大血管错位;ECG=心电图;ETT=运动耐量试验;MR=二尖瓣关闭不全;PA=肺动脉;PDA=动脉导管未闭;PHT=肺动脉高压;PR=肺动脉瓣关闭不全;PS=肺动脉瓣狭窄;RV=右心室;SVT=室上性快速型心律失常;TOF=Fallot四联症;TR=三尖瓣关闭不全;VSD=室间隔缺损。

根据Graham TP,Bricker TJ,James FW等在第26届贝塞斯达(Bethesda)会议先天性心脏病工作组有关心血管病运动员竞赛资格认定的建议,见J Am Coll Cardiol, 1994, 24:867. 美国心脏学会(ACC)惠准引用。

现在已为重大先天性心脏缺陷提出一系列运动方案(表65-2)。单项分流性缺损手术修复6个月以上,如无肺动脉高压、心律失常及心肌功能失常征象,可以参加一切运动项目。残留分流的病人,如肺动脉峰压 <40 mmHg 而无心室功能失常及重要心律失常,亦可充分活动,不作限制。肺血管阻力增加的病人,剧烈运动时有猝死风险,尽管多数病人自己会限制活动量,但参与竞技性项目仍属禁忌。主动脉瓣和肺动脉瓣狭窄病人,应按前述建议视其压差大小提供咨询。对无并发主动脉缩窄患者,如休息时上下肢血压相差 <20 mmHg,运动时收缩期峰压正常,亦可参加运动。对已作 Fallot 四联症修复手术、大血管错位修复手术和 Fontan 手术的病人,应根据残余心室功能和有无心律失常,提出运动建议。

A 级论证文献

❶Attie F, Rosas M, Granados N, et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients ≥40 years old: A randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 2035 – 2042.
年龄≥40岁房间隔次生孔缺损患者手术治疗的随机临床试验。

推荐阅读

Care of the Adult with Congenital Heart Disease. Paper Presented at the 32nd Bethesda Conference, October 2 – 3, 2000. Bethesda, Maryland. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 1161 – 1198.
成人先天性心脏病的治疗,本文是向一次专业会议提交的论文,对当前情况、医疗机构和这类患者的特殊需要,皆有评述。

Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. Circulation, 2003, 107: 5 – 9.
有关卵圆孔开放当前治疗的实用综述。

Perloff JK. The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
这是一部有关先天性心脏病的经典性专著,对各种先天性损害的诊断特征皆有详尽论述。

Therrien J, Dore A, Gersomy W, et al. CCS Consensus Conference 2001 update: Recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Ⅰ. Can J Cardiol, 2001, 17: 940 – 959; Ⅱ. Can J Cardiol, 2001, 17: 1029 – 1050.
有关成人先天性心脏病处理原则的最新建议,包括成人能见到的各种主要类型和不同层次的治疗建议。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,严丽洁,胡镇球 校)

第66章
动脉粥样硬化、血栓形成与血管生物学

Valentin Fuster

动脉粥样硬化-血栓形成性心血管病是涉及心脏(冠状动脉)、脑(颈动脉、椎动脉、脑动脉)和末梢动脉的弥漫性病变。对某一动脉床的危险因素,对其他动脉床大多也是通用的。因此有了一种粥样硬化性心血管病,别处发病风险也会随之增加是不足为异的。

冠状动脉粥样硬化和血栓形成的形态学特征

正常动脉

正常动脉实际上是一条管道,**内膜**(intima)覆以内皮细胞的连续层,作用为保持血流通畅(抗血栓形成性),阻止循环中物质进入管壁,调节平滑肌细胞功能;**中层**(media)纯为平滑肌细胞和细胞外基质或纤丝(弹力蛋白、胶原和黏蛋白),前者收缩以保持动脉张力,后者则为支持性结构;**外膜**(adventitia)为疏松结缔组织(成纤维细胞、细胞外基质和滋养血管等)。

动脉粥样硬化与血栓形成

动脉粥样硬化(atherosclerosis)为一描述性术语,用于中等和大型肌性与弹力性动脉的增厚和硬化性损害。这种损害含有丰厚脂质,故与**动脉硬化**(arteriosclerosis)不同,后者是各种大小动脉增厚与硬化的通用术语。动脉粥样硬化时的损害发生在动脉的最里层(内膜),但中层和外膜亦可受累。通常都是离心性的,如合并附壁或闭塞性血栓形成(thrombosis),即可阻塞管腔,引起缺血并有心绞痛发生,或因坏死而有心肌梗死(MI)(第69章)、脑梗死(第439章)或肢体坏疽(第76章)的典型临床后果。

冠状动脉粥样硬化-血栓形成性损害的分类与分期

任何动脉床的粥样硬化斑,发展过程都可分为6期(图66-1)。1期为一小损害,常见于30岁以下青年人,发展过程可达数年。Ⅰ型损害为巨噬细胞衍生的泡沫细胞中,含有脂质小滴;Ⅱ型损害既有巨噬细胞又有平滑肌细胞,细胞外有脂质沉积;Ⅲ型损害是有细胞外结缔组织、纤丝和脂类包围的平滑肌细胞。

2期斑块性损害因含脂量高而甚易破损。从形态学上损害不外以下两种:Ⅳ型斑块为细胞融合性损害,大量细胞外脂类与纤维组织混杂一起,而Ⅴa型损害则有一细胞外脂质核心,外覆纤维性薄套。2期可以演化为急性3期或4期,有附壁血栓(mural thrombus)、临床可能有心绞痛(第68章)发生的3期,或有闭塞性血栓和急性冠状动脉综合征(第68章,第69章)

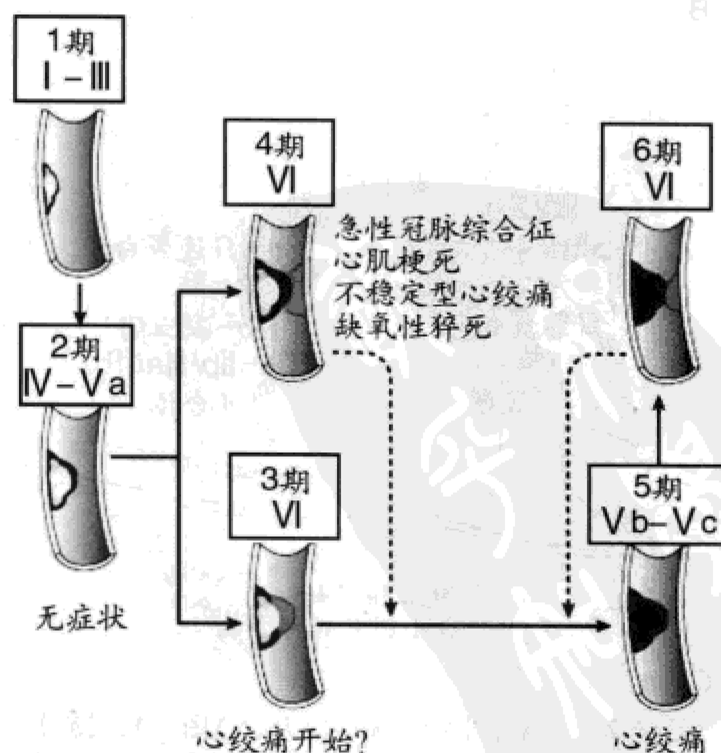


图66-1 冠状动脉粥样硬化按临床和大体病理所见的分期与形态学特征。

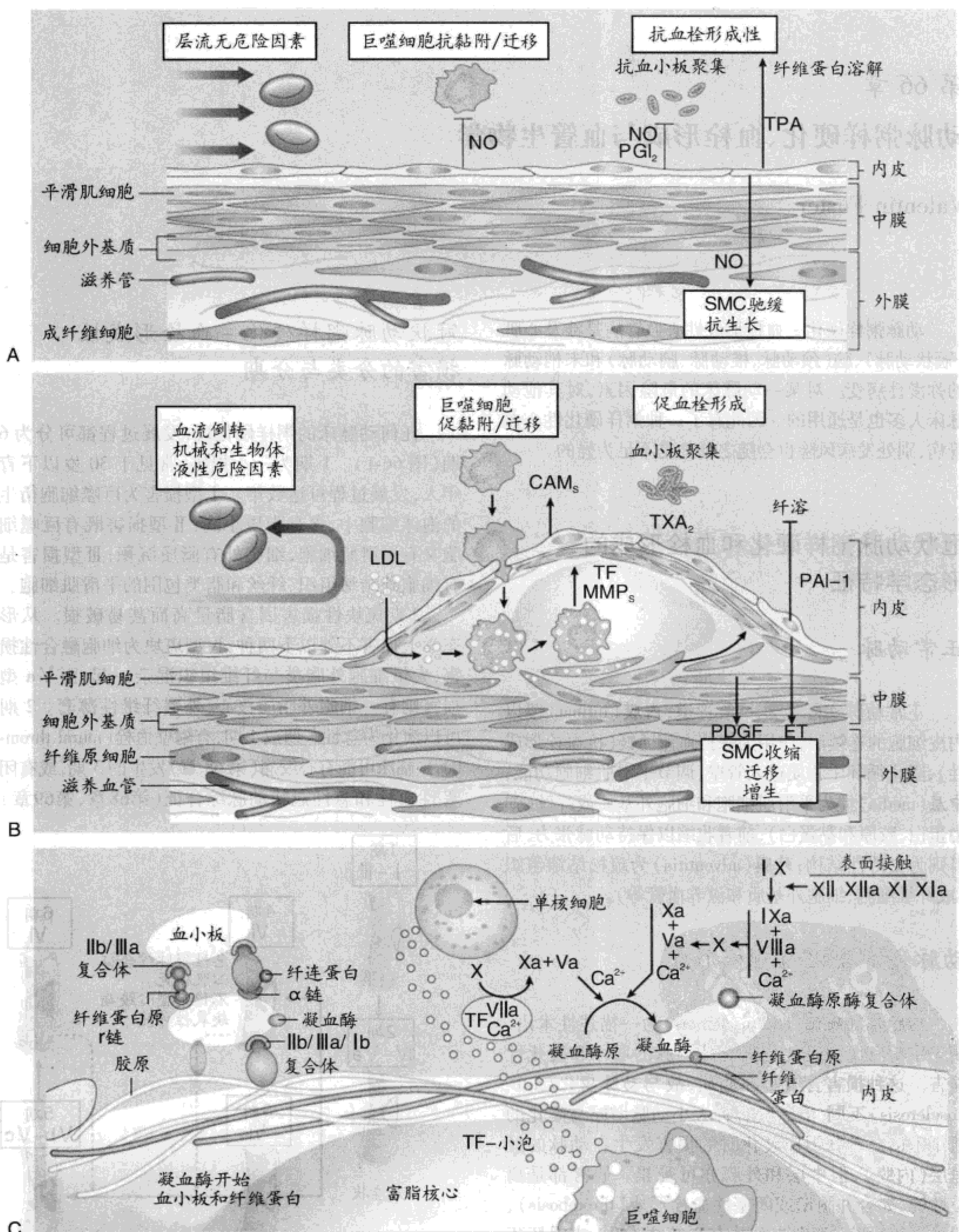


图 66-2 动脉壁生物学和剪应力示意图。A，层流剪应力和正常动脉。B，低剪应力或血流倒转和动脉粥样硬化早期事件。C，依托于动脉粥样硬化斑和高血栓形成倾向的动脉血栓形成。Ca = 钙；CAMs = 细胞黏附分子；ET = 内皮；LDL = 低密度脂蛋白；MMP = 基质金属蛋白酶；NO = 一氧化氮；PAI = 纤溶酶原活化抑制剂；PDGF = 血小板生长因子；PG = 前列腺素；SMC = 平滑肌细胞；TF = 组织因子；tPA = 组织纤溶酶原激活物；TX = 血浆血栓烷；VWF = 血管性血友病因子。

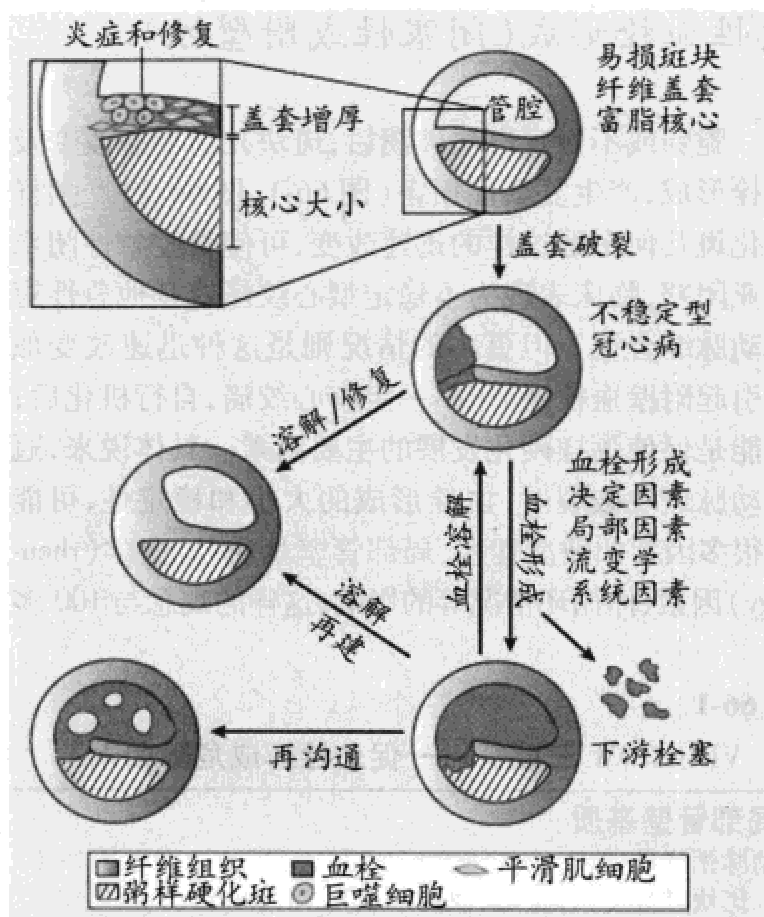


图 66-3 不稳定心绞痛的一种常见发生机制:解剖改变(斑块破溃和血栓形成)导致急性冠状动脉综合征及其后的斑块再建。常有血管收缩成分存在(详见正文)。(仿 Theroux P, Fuster V. Circulation, 97: 1195 – 1206, 1998. 惠允引用。)

的4期。3期和4期斑块都能演化为5期纤维性斑块,特征是有Ⅴb或Ⅴc型损害,有时钙化突出。5期的Ⅴb和Ⅴc损害,都可以狭窄或闭塞性和纤维性改变引起心绞痛,但由于此前发生的狭窄或闭塞及其伴随的缺血,能促使保护性侧支循环,因此这些损害在临床上也可能是静寂无闻的。

约2/3急性冠状动脉综合征都与4期或"复杂性"Ⅵ型闭塞性血栓形成相关,也是2期不算严重的狭窄性富脂斑块轻微破裂的结果。约1/3与6期即"复杂性"Ⅵ型闭塞性血栓相关,血栓上覆有表层已糜烂的高度狭窄和纤维化的5期斑块。

冠状动脉粥样硬化和血栓形成的血管生物学

斑块形成中脂蛋白转运的早期动力学过程

动脉内皮的慢性轻微损伤是生理性的,常为血流在动脉树转折点和靠近分叉处流动形式紊乱造成的。高血压时,局部剪应力可能增加。而导致脂类和单核细胞(巨噬细胞)集结的内皮慢性轻微损伤,则是高胆固醇血症、高度糖化(advanced glycation)终末产物(糖尿病者)、化学刺激物(烟民)、循环中血管活性胺类、免疫复合物和感染等引起的(图 66-2B)。

粥样硬化性损害中沉积的脂类,大多来自血浆中的低密度脂蛋白(LDL),它们利用内皮损伤或功能失常而进入管壁。管壁和粥样硬化损害中的所有主要类型的细胞,都能氧化 LDL,但内皮细胞对 LDL 的轻度氧化,可能在这极早阶段起到关键作用。轻度氧化LDL(即低度修饰 LDL)和局部低度剪应力的湍流,可能通过诱导内皮细胞两种黏附性细胞表面糖蛋白的表达,而在单核细胞汇集中最先发挥作用,这两种糖蛋白是细胞间黏附分子Ⅰ(ICAM-Ⅰ)和血管细胞黏附分子Ⅰ(VCAM-Ⅰ)。待单核细胞贴附在管壁表面后,其他特异分子如特异性趋化蛋白即单核细胞趋化蛋白Ⅰ和单核细胞集落刺激因子,就能吸引并修饰内皮下层中的单核细胞。后者进入管壁后,即分化为巨噬细胞。它们可能把轻度氧化的 LDL 转变为高度氧化 LDL,并与巨噬细胞的清除受体(scavenger receptors)结合,从而进入细胞,并使其转化为泡沫细胞。

高密度脂蛋白(HDL)则因抑制 LDL 氧化及其后续效应,而能起到保护作用,使过多脂类不致聚集在管壁。HDL 还能改变胆固醇的转运,它们是活性LDL 从管壁和巨噬细胞或泡沫细胞清除下来的。

巨噬细胞或泡沫细胞饱含脂类后,死亡前或死亡后即释出大量产物,包括氧化 LDL 和自由基,这些都能使内皮损害更为加重。内皮细胞这些来自管腔(剪应力和危险因素)和来自管壁(巨噬细胞)的早期改变,能促使局部血管收缩。因此,内皮由于释出血管舒张因子(如前列环素和一氧化氮)和收缩因子(如内皮缩血管肽-1),而对血管张力产生深刻影响。在生理情况下,一氧化氮似最突出,但在粥样硬化形成早期,内皮损害可能促使这些细胞产生更多促使血管收缩的介质,而可使血管舒张的介质则产生较少。当内皮由于损伤而消失时,脱失内皮的表面即与循环中血小板接触,血小板衍生的生长因子(除血小板外,巨噬细胞、损伤的内皮细胞和平滑肌细胞等亦有此物释出),促使内膜平滑肌细胞增生和细胞外基质合成。已知能影响心外膜冠状动脉的心血管危险因素,也能影响冠脉的微循环功能,促使血管收缩,从而可能引起心绞痛。

最早的动脉粥样硬化性损害即所谓脂肪条纹

(fatty streak)或Ⅲ型损害,反映脂蛋白进出的动态平衡,以及细胞外基质的产生。脂蛋白进入减少(如对危险因子从而也是对内皮损伤的修饰)可使脂蛋白以外出为主,最终导致瘢痕化。但脂蛋白进入增多,则又可压倒外出和瘢痕化过程。产生含脂丰厚的Ⅳ和Ⅴa型斑块,甚易破溃。

含脂丰富的脆弱斑块及其破溃

Ⅳ和Ⅴa型斑块常由大量新月形脂块构成,细胞外基质中的另一成分使之与管腔分离(图66-1,图66-3)。血管造影揭示的较小冠脉损害,可能迅速发展造成严重狭窄甚至完全封闭,不稳定型心绞痛和其他急性冠状动脉综合征病例中,2/3患者实缘于此。这种非预测性和发作性进展,最可能是由Ⅳ或Ⅴ型斑块破裂继以血栓形成造成的,因为它使斑块的几何形态改变,导致斑块的急性或间歇性增长,以致发生急性闭塞性冠状动脉综合征。

破溃的斑块常较小而质地柔软,胆固醇酯含量比游离胆固醇水化物晶体高。斑块破溃这种相当被动的现象,与物理作用力有关,最常发生在脂质核心与管腔之间,该处纤维套最薄,泡沫细胞浸润最多,因而也是最薄弱的部位。这种易破损的物理脆弱性,是由以下3种原因决定的:

1. 周径壁剪应力或纤维套"疲劳",而这又在一定程度上与覆盖脂核的纤维套厚度与胶原含量,以及血压和管腔半径等因素的联合作用有关;长期反复剪应力作用能削弱斑块,增加其易致破溃的脆弱性,终而导致突发性、非激发性(即无触发因素)机械性衰竭。
2. 粥样硬化核心的位置、大小和质地。
3. 血流特性,特别是血流对斑块近端面的影响(即斑块的构型和角度形成)。

此外,还有与巨噬细胞作用有关的斑块主动破溃现象。巨噬细胞能以其吞噬作用或分泌蛋白水解酶如纤溶酶原激活剂和一些基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)(胶原酶、白明胶酶和溶基质素〈stromelysins〉),而使细胞外基质降解,削弱纤维套而使之破损。此外,泡沫细胞还能使周围平滑肌细胞程序性死亡(programmed cell death)即凋亡(apoptosis),从而导致斑块主动破溃现象。

急性血栓形成(闭塞性或附壁性)

脆弱或不稳定斑块破溃后,斑块几何形态改变及血栓形成,产生复杂性损害(图66-1,图66-3)。粥样硬化斑几何图形这样的迅速改变,可使管腔急性闭塞或亚闭塞,临床表现为不稳定型心绞痛或其他急性冠状动脉综合征。但更多的情况则是这种迅速改变似为引起附壁血栓,临床不一定有心绞痛,自行机化后,可能是促使粥样硬化发展的主要因素。具体说来,冠状动脉斑块破裂时,血栓形成的大小和稳定性,可能受很多因素如破溃程度、局部管壁基质、流变学(rheology)因素、体循环情况等的影响,这样的观念与100多

表66-1

VIRCHOW三联征——促血栓形成危险因素*

局部管壁基质
动脉粥样硬化
斑块破裂度(即糜烂,溃疡形成)
管壁炎症
斑块成分(即脂质核心)
巨噬细胞和微粒(即组织因子成分)生成
干预后管壁损伤
经皮穿刺冠脉成形术、硬化斑切除术或放置支架后斑块破裂
平滑肌细胞损伤(即凝血酶丰富)
流变学
高剪应力
严重狭窄(即斑块破裂的几何图形改变,残余凝血酶)
血管收缩(即5-羟色胺,血栓烷A_2,凝血酶,内皮功能失常)
振荡剪应力
动脉分叉,斑块不规则
干预后血流徐缓或局部淤滞(即夹层动脉瘤)
血液循环的系统因素
代谢或激素因素
异常脂蛋白血症(甘油三酯,低密度脂蛋白或氧化低密度脂蛋白胆固醇增多,高密度脂蛋白胆固醇减低,脂蛋白〈a〉)
糖尿病(即糖基化)
儿茶酚胺类(即抽烟,应激,吸食可卡因)
肾素-血管紧张素系统(即高肾素性高血压)
血浆止血参数
组织因子,因子Ⅶ,纤维蛋白原,凝血酶生成(碎片1,2),凝血酶活力(血纤肽A),纤溶酶原活化抑制剂-1,组织纤溶酶原激活剂
感染性和细胞血液成分(即单核细胞和多形核白细胞)

*高风险——可能是斑块破裂时有几种局部或系统性血栓形成性危险因素存在,故为易致急性闭塞性血栓(不稳定性心绞痛,非ST段抬高的急性心肌梗死,ST段抬高的急性心肌梗死)而非固定性附壁血栓;低风险——可能是斑块破裂时促血栓形成性危险因素不多,故只是附壁血栓(进行性动脉粥样硬化)。

年以前Virchow的论述是相似的(表66-1)。这样的血栓可能部分溶解,也可能在机化过程中被血管修复反应所取代(图66-3)。

依托于斑块组织因子的血栓形成

基质接触是决定动脉局部血栓形成的关键因素(图66-2C,表66-1)。斑块破溃即有利于粥样硬化性损害内部成分与血流的相互作用。富含胆固醇酯的脂质核心,促血栓形成性最为强烈,组织因子(TF)染色也比其他成分强烈;附壁血栓本身也是高度致血栓形成性的。

TF是一种小分子量糖蛋白,引起外源性凝血级联反应,据信是凝血、止血和血栓形成的主要调节因素。TF与凝血因子Ⅶ/Ⅶa形成的高亲和性复合体,激活因子X,促使凝血酶生成(图66-2C)。不稳定型心绞痛病人冠状动脉标本(病因损害)的共定位分析,(colocalization analysis)证明:TF与巨噬细胞关系密切,提示不稳定型心绞痛和其他急性冠脉综合征病人的促血栓形成性,是细胞介导的。据类似的人类冠脉和颈动脉的观察资料,TF常共定位于正在凋亡和释出微粒的LDL负荷过重的巨噬细胞,而不是在有生物学活性的巨噬细胞。

流变学和血栓形成

斑块破裂后的血小板急性沉积,决定于碎片大小、几何形态改变和狭窄程度(表66-1)。几何学形态改变可使血小板沉积增多,而损伤处血栓突然增长则可使狭窄和血栓形成性管腔闭塞更为加重。血小板大多沉积在狭窄顶部,此处剪切率(shear rate)是最高的。附壁血栓形成的血管收缩作用,源于血小板(5-羟色胺和血栓烷A_2)及凝血酶,而与急性狭窄及缺血症状有关。动脉血管收缩使剪应力增加。动脉粥样硬化的系统性危险因素如抽烟、高脂血症、糖尿病等,可使内皮功能失常,加重由血管收缩引起的狭窄,并使剪应力和血小板沉积增加。

依托于血液的促血栓形成性和系统性危险因素

约1/3急性冠状动脉综合征时,富含脂质的极小斑块并未破裂,而是明显狭窄和纤维性斑块的表层发生糜烂(图66-3)。这类病例的复杂血栓,可能依托于系统因素触发的血栓形成亢进状态(hyperthrombogenic state)。系统因素如LDL增高、抽烟、血糖增高、止血等,都与血栓形成活力增加有关(表66-1)。与这类危险因素有关的血栓形成亢进状态可能有一共同的生物通路,即白细胞-血小板相互作用的激活及TF微粒释出和凝血酶活化(图66-2C)。

就心血管危险因素如LDL胆固醇增高、抽烟和糖尿病对血液循环的“促炎”或“促血栓形成”作用而言,越来越多的证据显示循环中单核细胞和白细胞可能与TF表达及促血栓形成性有关,有人认为高效价C反应蛋白(CRP)对冠心事件的预测价值,可能是这些系统现象的一种表现。像纤维蛋白原一样,CRP也是急性期反应蛋白,低度炎症反应的敏感指标。据认为CRP是介质作用在肝内生成的,这些介质如循环中单核细胞或管壁炎症产生的白介素-6(IL-6)等。CRP水平增高对急性冠心病事件有独立预测作用,即使患者血脂水平已降至群体中位数以下。CRP似能激活血中单核细胞和管壁内皮细胞。

危险因素的血管生物学

脂蛋白

脂蛋白是在血浆中循环的脂类与蛋白质形成的高分子量复合物(第211章),生理功能包括为细胞转运脂类以提供能量、生长需要和储存。脂蛋白还是一些生物调节剂的前体,如前列腺素(prostaglandins)、血栓烷(thromboxanes)和白细胞三稀(leukotrienes)等。LDL影响管壁一种或几种出入过程而促使粥样硬化的发生。LDL水平增高还能促使血栓形成,以他汀类药物减低LDL水平则可使血栓形成减少。

HDL促使胆固醇从粥样硬化性损害外出。此外,HDL似还能抑制LDL胆固醇的氧化及其后的聚集。体外和转基因小鼠的观察资料与实验提示:有保护作用的是含载脂蛋白AⅠ(apo A-Ⅰ)而非载脂蛋白AⅡ(apo A-Ⅱ)的HDL,两种载脂蛋白都有的HDL则是中性的。apo A-Ⅰ已被确认为前列环素稳定因子,故可能是另一有利机制。

越来越多的证据显示:富含甘油三酯的脂蛋白,是发生冠心病的重要因素。高甘油三酯血症可使冠心病风险增加的机制包括血栓形成作用增高、“小而

致密"LDL(见后文糖尿病部分)、饭后脂血症及乳糜微粒和极低密度脂蛋白(VLDL)残余颗粒增加、HDL水平减低和胰岛素抗拒(见后文糖尿病部分)。血浆脂蛋白(a)(Lp〈a〉)水平增高,可能是冠心病的一项重要危险因素,特别是在LDL-胆固醇增高时,但是这种风险尚未得到充分阐明,而Lp(a)水平在某些种族群体中的分布又被高度扭曲了。

膳食

血清胆固醇和LDL胆固醇浓度,与膳食中总脂肪、饱和脂肪酸和胆固醇摄入量相关。饱和脂肪酸摄入,与血栓形成活性增高相关。盐分摄入则与易感者的血压增高相关。

高血压

在血压增高的情况下,内皮功能失常,导致对内皮依赖性扩血管剂反应削弱、对大分子物质(包括脂蛋白)的血管通透性增加以及内皮缩血管肽产生和白细胞黏附的增加,而使粥样硬化更易发生(第63章)。此外,高血压的表型改变还可使血管平滑肌细胞增生能力和对生长因子的反应增强。

吸烟

各种观察资料都提示:吸烟促使粥样硬化发生,是由于它能诱导儿茶酚胺释出,从而可使血中纤维蛋白原浓度增高,单核细胞活化,血小板反应性能增强(第41章)。烟民发生猝死和急性心血管事件增多,即与这些儿茶酚胺作用有关。儿茶酚胺和烟碱引起的内皮功能失常,也能使血管张力增加。吸烟还能使HDL胆固醇减低,促使LDL胆固醇氧化(可能为接触烟雾中自由基所致)。

糖尿病

2型糖尿病者和控制不良的1型糖尿病者的胰岛素抵抗,伴有高胰岛素血症,由此又可促使循环中与胰岛素有关的生长因子如胰岛素生长因子1增高(第242章)。慢性血糖增高时,糖化血红蛋白和各种局部生长因子能刺激成熟的粥样硬化斑中纤维肌性成分增生。糖尿病者的脂蛋白(如LDL胆固醇)水平未必是不正常的,但因脂蛋白可能糖化而使其功能失常。高甘油三酯血症及HDL匮乏,是抗胰岛素和控制不良糖尿病者的血脂典型表现。而作为高甘油三酯血症的重要结果,则是富含此物的脂蛋白代谢失常,LDL结构被修饰,产生一种较小而密度较高的所谓B亚类LDL,而使致粥样硬化作用大为增强。控制不良糖尿病者中,Lp(a)水平异常亦甚普遍。

系统性血栓形成危险因素

血栓形成机制不但造成斑块活化后的急性事件,还能促使粥样物生长(表66-1,图66-2C)。除了高水平胆固醇的促血栓形成作用外(循环中血小板和单核细胞TF激活剂),儿茶酚胺作用增高如吸烟、情感激动、吸食可卡因等,亦可使此作用强化(可能为诱导血管收缩所致),直接促使斑块破溃。

有几种止血决定因素包括纤维蛋白原、von Willebrand因子和Ⅶa因子,都与心血管病风险增高有关,特别是与纤维蛋白原的关系最为强烈和确切。纤溶酶原活化抑制剂1(plasminogen activator inhibitor-1)和组织型纤溶酶原活化剂抗原(tissue-type plasminogen activator antigen)(很可能是内皮功能失常的标志物)增高,可使心血管事件的发生风险增加;反之,组织型纤溶酶原活化剂活力增高,则可使风险减低。

系统性感染如衣原体肺炎、巨细胞病毒和幽门螺杆菌等,可能与粥样硬化病及其血栓形成并发症有关,但此中确切因果关系现仍未详。有些研究指出抗体效价增高与今后病人发生心肌梗死后的不良事件有关。感染性病原体可使循环中单核细胞和淋巴细胞活化,形成高凝状态(hypercoagulable state)。

肥胖和缺乏体力活动

肥胖虽能诱发高脂血症、糖尿病和高血压,但肥胖本身只是使冠状动脉粥样硬化的风险稍显增加,特别是对青年人而言。体力活动对血浆脂蛋白组成、肥胖、血压、糖耐量以及心肺功能等,都有良好影响,而且乐于从事体力活动的人,也会乐于改变自己的涉险因素。身体健康(physical fitness)情况比体力活动更易客观衡量,也有减低冠心病风险的独立作用。

遗传因素(家族史)

单基因突变影响脂类代谢。复杂的多基因病变如高血压、糖尿病、高半胱氨酸尿(homocysteinuria)

等,亦可促使粥样硬化的发生。但目前鉴定到的遗传异常,还只能对早发性冠心病阳性家族史的预测风险作出部分解释。

病理和临床表现

动脉粥样硬化:作为系统性疾病的临床影响

动脉粥样硬化性心血管病是涉及心脏(冠状动脉)、脑(颈动脉)、主动脉和末梢动脉的弥漫性病变。当有临床表现时,约3% ~8%病例已在3大动脉区内存在显症性粥样硬化性病变,23% ~32%病例见于2大动脉区。

动脉粥样硬化病患者,70%死于心肌缺血即心肌梗死(MI)。死于脑血管病(第439章)的约10% ~17%,还有10%是死于胸/腹主动脉瘤破裂(第75章)。末梢动脉病(第76章)虽不直接造成死亡,但却是提示潜含播散性动脉粥样硬化的不祥之兆,患者死于冠心病和脑血管病的风险增加。

冠状动脉粥样硬化性血栓形成病

冠状动脉粥样硬化性血栓形成病(coronary atherothrombotic disease)涉及范围,从隐匿性缺血和劳力性心绞痛(第67章)到急性冠状动脉综合征(第68章)。稳定型心绞痛(常为劳力性)和稳定型隐匿性缺血(劳力或非劳力性)常为心肌需氧量增加,超过已显著狭窄的冠状动脉输氧能力。与此相反,急性冠脉综合征的特征则是冠状血流的突发减低,一般都是血栓性闭塞所致,如由于局部管壁基质影响(即斑块破溃或糜烂)、流变学影响(即斑块破溃或变形的高剪应力,血管收缩)和系统因素(血液血栓形成活力亢进)等(表66-1)。这些因素还在不同程度上影响闭塞的完整性和持续时间,以及该冠脉综合征是以不稳定型心绞痛还是ST段抬高或不抬高的急性心肌梗死的临床表现出现。

2/3的不稳定型心绞痛发作,可能是灌注和心肌供氧的改变引起的,其余可能为心肌需氧量暂时增加所致。富含脂质的斑块极小裂缝,即可使斑块结构发生急性改变,冠状血流减少,心绞痛加剧。斑块损伤处短暂栓塞性管腔闭塞,持续不过10 ~20分钟,但可引起休息时心绞痛。此外,血小板释出血管活性物质(5-羟色胺,血栓烷A),凝血酶的血管收缩作用和附近内皮扩血管作用失常所致血管收缩等,也能使冠状血流减少。

非ST段抬高性MI病人,比较持久的血栓形成可使管腔闭塞2小时,约25%病例如流域远端心肌由侧支供血,梗死相关的管腔闭塞可能持续更久。血栓自动溶解,血管收缩消失,侧支循环的存在等,因能限制心肌缺血时间,故在防止ST段抬高性MI的发生上起到重要作用。Q波梗死时形成的固定而持久的血栓,可使心肌灌注突然中断2小时以上,致使受累心肌发生透壁坏死(transmural necrosis)。有些冠心病性猝死病例,可能是冠脉损害迅速发展,斑块破裂或浅表糜烂,引起血栓形成,以致在无侧支血流的情况下,陷于缺血和致死性室性心律失常。血小板微型栓子(microemboli)对缺血性猝死的发生可能也有影响。

颈动脉粥样硬化病

已有明显狭窄的颅外颈动脉粥样硬化斑突发破裂,使阻塞加剧或合并血栓形成及血栓栓塞症,约20%病例将发生缺血性卒中(第440章)。与大多数高危冠状动脉粥样斑块不同,高危颈动脉粥样斑块引起明显狭窄,斑块所含脂质不算丰富,而是异质性纤维含量甚多。斑块破溃常为壁内血肿或管壁剖离(夹层形成),可能是收缩期血流对狭窄性损害的冲击形成的。所有缺血性卒中和短暂缺血性发作中,约20%是颈动脉腔粥样硬化性狭窄 >50%造成的,一般发生在紧靠动脉分叉处。

胸主动脉粥样硬化病

升主动脉严重粥样硬化(第75章)不仅是冠脉病变的显著标志,也是发生脑血管事件风险增高的最重要形态学指征。诊断粥样硬化可用食管超声心动图(TEE)(第51章),揭示厚度 >4 mm的主动脉非钙化性斑块,或由磁共振成像(MRI)(第53章)揭示斑块的高脂组分。主动脉粥样硬化产生的粥样物栓子是主动脉手术操作时人们熟知的并发症(第124章)。缺血性卒中,通常约30%被认为是隐原性(cryptogenic),其中相当一部分是胸主动脉富含脂质的斑块发生破裂和血栓栓塞引起的。

末梢动脉粥样硬化性血栓形成病

下肢慢性末梢动脉闭塞病大多是粥样硬化性血栓形成(atherothrombosis)引起的(第76章)。最常受累的是股、腘、胫和主髂等动脉。流行病学研究已证明:60岁以上男子2%~3%、女子1%~2%都有间歇性跛行(intermittent claudication)。急性闭塞可能是栓子也可能是血栓形成造成的。动脉栓塞是急性动脉闭塞的常见原因,约85%病例的栓子源出心脏。动脉原位血栓形成性闭塞常与晚期病变有关。末梢动脉粥样硬化的病理改变与颈动脉相似,因为易致下肢急性缺血综合征(即突发性缺血性疼痛和坏疽)的斑块似也能使管腔狭窄而富含纤维组织。但与颈动脉病不同,下肢急性缺血综合征大多是由于严重局灶性狭窄和血栓形成,而非斑块破裂所致。

血管生物学与预防途径

调整脂类

通过严格处置,延缓甚至扭转粥样硬化,可使病情进展大为减慢,预后改善(第47章),但总的说来,粥样硬化消退还是很小的。血管造影未发现粥样硬化性损害明显消退征象,可能是由于这些损害已属晚期、纤维化而含脂较少,因而不易再吸收或进行有利的再塑。降脂可使冠心病事件明显减少,可能是由于LDL胆固醇明显减低,促使液态或酯化胆固醇由斑块外出,而且胆固醇晶体在管壁的沉积,超过LDL胆固醇的进入。因此斑块的柔软性减低,斑块破溃的物理或被动现象或许也会减少。还有证据表明单核(巨噬)细胞数量和活力减低,因此斑块质地较硬,发生破溃的可能性也较小。

抗血栓形成性防治途径

即使粥样硬化斑块破溃未能防止,抗血小板和抗凝剂处置仍可从中受惠(第33章)。阿司匹林(Aspirin)对不稳定心绞痛、急性心肌梗死以及一、二级预防皆有效,但它只能干扰血小板活化4条途径中的1条,即依托血栓烷 A_2 的途径。另3条通道即依托于二磷酸腺苷和5-羟色胺的一条,依托于胶原的一条和依托于凝血酶的一条,皆未触动,凝血体系亦未触及。两种血小板抑制剂(如抑制ADP途径的阿司匹林和氯吡格雷〈clopidogrel〉)或一种血小板抑制剂(阿司匹林)与一种抗凝剂(静注肝素,皮下低分子肝素,或华法林口服)联合治疗,可能收到累加效果。更新的抗血栓形成途径,是通过阻断凝血酶相关性血小板活化早期(如特异性抗凝血酶,或阻断受体糖蛋白Ⅱb/Ⅲa相关性血小板活化晚期而发挥作用的。急性不稳定型心绞痛和无ST段抬高的急性MI时,纤溶剂无何功效,而血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制则能受益(第68章),这与血小板栓在引起可变性短期血栓形成性闭塞中的突出作用有关。反之,在ST段抬高性急性MI时纤溶剂则甚有益(第69章),可能由于此时纤维蛋白沉积甚为突出,而这是由于最初血小板栓的阻塞作用致使血流淤积,也使血栓形成性闭塞更为稳定而持久。

推荐阅读

Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, et al. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. J Am Coll Cardiol, 2003, 41:1071-1077.

有关糖尿病引起动脉粥样硬化的机制的全面评述。

Fuster V, Gotto AM. Risk reduction. Circulation, 2000, 102:IV94-IV102.

复习冠状动脉病(粥样硬化和血栓形成)发生机制、危险因素作用和如何减低危险因素的影响。

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 1135-1143.

复习炎症(单核细胞和淋巴细胞聚集和作用)及感染因素在冠脉病中的作用。

Witztam JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans? Trends Cardiovasc Med, 2001, 11:93-102.

论述脂类氧化和代谢在冠脉病中的作用机制。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,严丽洁,胡镇球 校)

第67章
心绞痛

Pierre Théroux

有一个胸部病症,以其强烈而独特的症状以及包含的巨大危险而引人瞩目……因其所在部位和产生的绞窄样感觉与焦虑,称为胸绞痛①并无不妥。有此疾苦的人,如正在走路,就被"镇"住了,特别是如果是在饭后迅速迈步的话,感受的疼痛以胸部最为突出,好像就要夺去他的生命,如果还要加快步伐或继续步行的话,也就在这个时刻他站住了,而所有这些不适也都消失了。这样经历数月后,就不会因为站住而立即消失了,症状还会发作,而且不仅在走路时,躺卧也会出现。

——Heberden②

以上引文,源出Heberden 1772年发表的最初报道,实际上已包含了临床对稳定和非稳定型心绞痛的认识要点及分类。心绞痛是心肌缺血的临床表现。当心肌需氧量超逾供氧量时,就会迅速发生缺血。缺血可能无临床表现,也可能伴有心绞痛以外的症候,如呼吸困难、心律失常、疲乏等;还可能发展到引起心肌梗死或猝死(第69章)。

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是心肌缺血最常见原因,可经多年演化而无症状。另一方面,胸痛亦可由于动脉粥样硬化以外其他各种病因性心肌缺血,也可能是心源性或非心源性的缺血性原因。所有病例诊断都是先由临床提出的,再由进一步诊断检查得到支持。北美1300万冠状动脉病(CAD)者中,估计约半数有过心绞痛,每年约有400 000新病例出现。每年因胸痛而来急诊室求助的约550万人,每年因不稳定型心绞痛及非ST抬高性急性心肌梗死而住院的约150万人。

定义

心绞痛是一种症状,应由其临床表现来识别。疼痛一般在30秒内迅速出现,以后在5～15分钟内逐渐减轻以至消失,应用硝酸甘油(nitroglycerin)时,消失更快。疼痛可能有脏器、躯体和脑成分,描述不一,一般是描述为胸部发紧、压榨或缩窄感,也有人说是酸痛,钝性不适,消化不良,烧灼性痛等(第46章)。不适部位以胸骨中部最为常见,并向颈、左肩和左臂放散。也可能在心前区而放射至颌、齿、右臂、背和上腹(偶见)。患者描述疼痛时的典型动作是以拳置胸痛处(Levine征)。

心绞痛可由其临床征象的稳定和非稳定性、激发因素或病理生理来界定。**稳定型心绞痛**(stable angina)首先是由症状识别而作出临床诊断的。患者发生此型心绞痛情况有再现性,屡试不爽。多数病人皆由劳累激起,休息即可使之缓解,与一条以上心外膜冠状动脉的固定性狭窄有关。临床诊断**不稳定型心绞痛**(unstable angina),则是根据病人新发心绞痛(就本病定义而言,任何病人的新发心绞痛都有短暂不稳定性)、绞痛加重(疼痛发生更频、时间更长或诱发的劳累强度比过去小)或在休息时发生心绞痛。

诱发心绞痛的最常见原因是劳累加重。稳定型心绞痛时,对各个病人来说,这种劳累强度是相当稳定而能预期的。有些病人运动时发生心绞痛,但继续运动症状又会消失(**"过场"心绞痛**,walk-through angina)。夜间心绞痛(nocturnal angina)有两种形式:一种是在病人躺下后迅速发生的,是由于静脉反流增多,心肌需氧量增加超逾供氧能力;另一种是在就寝数小时后发生的,与心肌需氧量增加或血管痉挛有关。**饭后心绞痛**(postprandial angina)是进餐时或饭后迅速发生的,系内脏血管床需氧量增加所致。

---

①angina pectoris,原义为"胸部的绞痛"现英文仍沿用此术语,中译则作"心绞痛"。

②William Heberden(1710—1801年),英国医生。他一生临床建树甚多,在心绞痛和风湿症等方面的观察,至今仍有影响。

——译者

心绞痛发生的病理生理基础，可能是固定性冠状动脉阻塞，或为固定性阻塞基础上的血块，以及不同程度冠状动脉损害基础上的血管痉挛。此外，心绞痛还可能是心肌需氧量过多的情况造成的；左室舒张期压力增高，阻碍心肌舒张期血供时，心绞痛发生阈减低。

病因

心绞痛最常见的原因是 1 支以上心外膜冠状动脉粥样硬化性狭窄。即使心外膜冠状动脉正常，如心肌缺血，亦可发生心绞痛。如主动脉瓣狭窄（第 72 章）和肥厚型心肌病（第 73 章）病人，由于心脏肥大，心肌需氧量大为增加。X 综合征时，心外膜冠状动脉虽正常，但由于阻力血管不能在运动或其他刺激下舒张，亦有心肌缺血及心绞痛发生。

心绞痛诊断须以心肌缺血的存在为依据。反之，有些病人已由诊断性测试发现相当程度的冠状动脉病变甚至有心肌缺血证据，但却未经历过心绞痛。

诊断上的关键特征是稳定和不稳定性表现形式（图 67-1）。发现更隐匿的特征以及从病人其他特征中找出不很典型的症状，需凭医师的专业能力。以后仍需由适当诊断方法落实诊断，评估当前和长期风险，进行治疗和随访。对发病机制的深入认识有助于这些工作的推行。

病理生理

缺血是心肌氧的供需失去平衡造成的。缺血释出活性物质如腺苷（adenosine）和缓激肽（bradykinin）等，刺激心脏化学和机械敏感性感受器，它们的传入神经在上 5 交感神经节和脊髓胸上段相连，与其他传入神经和下行性脊上信号会聚，传入丘脑和皮质。这些相互联系可以说明心绞痛的不同特征。心绞痛是一种复杂现象，它的特征迄今还只被部分阐明。可以把它分为原发和继发性两种。前者主要是指 Prinzmetal 心绞痛和心肌梗死（MI）时的供氧减少，后者则是反映需氧量的增加，主要如劳力性心绞痛。但心绞痛往往是混合性的，供需改变都有。精神应激、情绪作用、昼夜差异、饭后状态、受寒及其他个人情况等，都可使冠状血流减少，心肌耗氧量增加。

心肌能量学

心肌代谢只能是有氧的。当收缩功能停止氧被

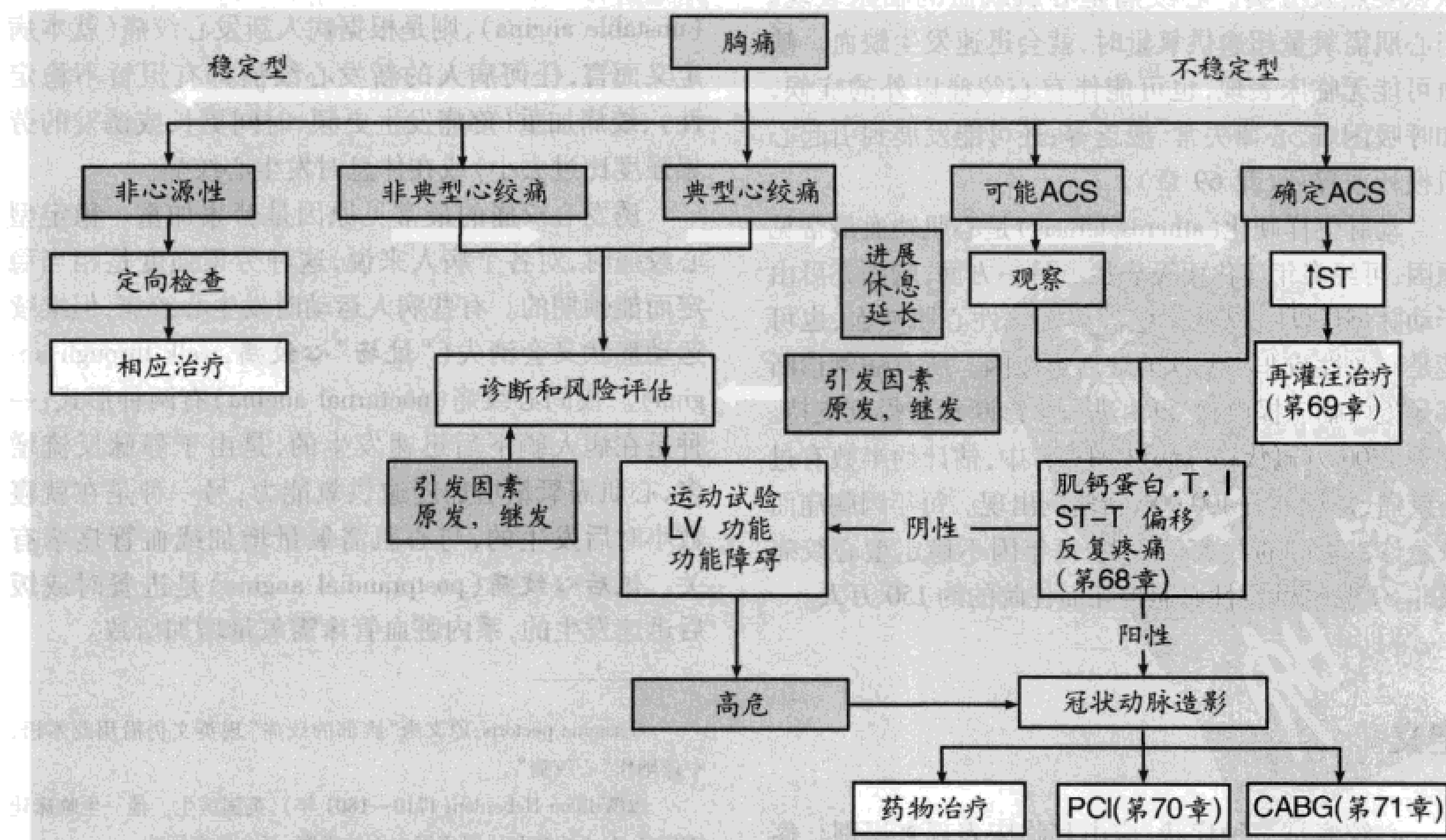


图 67-1 胸痛的检查。ACS = 急性冠状动脉综合征；CABG = 冠状动脉旁路搭桥；LV = 左室；PCI = 经皮冠状动脉介入治疗。

断绝后,脂酸和质子在数秒钟内即可聚集;数分钟内出现ST段改变,随之即有胸痛发生。与心脏收缩有关的心肌耗氧主要决定因素,按重要性为序是心率、收缩期心壁张力(后负荷)、心肌细胞的肌力状态(收缩能力)和舒张末期容积(前负荷)(第48章)。

冠脉循环

基础状态时,心肌对氧的提取度即甚高(休息时75%,缺血时90%);心肌对氧需要增加的调适,主要是通过冠脉阻力血管舒张取得的。由于冠脉循环能根据灌注压的改变和需氧量而自动调节,故其血流量可比休息时的0.8 mL/(g·min)提高5~6倍。自动调节是由交感和副交感性神经影响、代谢因素(主要为腺苷,当三磷酸腺苷的利用超逾产生时,即由腺苷酸氧化磷酸化而产生这种强烈的扩血管剂)和很多通过内皮产生或作用的重要血管活性物质如一氧化氮(NO)等进行调节的。左室冠脉灌注主要是在舒张期进行的,此时张力(冠状阻力)最低。正如Laplace定律表述的,心肌内张力阶差,以心内膜下最高,心外膜下最低,因此心内膜下区对缺血更为敏感,较重缺血是从内膜下向外膜下区贯壁发展的。

随着腔内阻塞的加重出现压力阶差。通过狭窄压力的下降程度,主要受狭窄的截面影响(Δ压力 = 1/面积^2 × 狭窄长度 × 流速)。远端压力减低伴随的血管舒张,使冠脉储备(即血流进一步增加的潜能)受到限制。

狭窄达截面75%以上时(相当于冠脉血管造影时的管腔50%以上),如遇能量需要增加的情况即可发生缺血,如稳定型劳力性心绞痛时的体力运动。随着阻塞程度的加重,缺血阈将趋减低。发展到极端就是休息时胸痛,原因则是狭窄严重而侧支循环不足,或为血栓形成,或因血管收缩不当而致动力学封闭,血栓形成是急性冠状动脉综合征的常见原因,而Prinzmetal变异型心绞痛的原因则是冠状动脉痉挛。急性冠脉综合征时的一个重要发病因素是斑块和血栓物质脱落和对远端的栓塞,可使微血管封闭,引起细胞坏死和肌钙蛋白(troponin)释出。

内皮

内皮是非常活跃的表面,产生作用强烈的血管活性并有抗凝、促凝和纤溶作用的物质及炎症介质(第66章)。一氧化氮(NO)是内皮功能最强烈的调节剂,可使细胞内环鸟苷酸浓度增加,介导对剪切率(shear rate)和各种血管活性产物如乙酰胆碱、二磷酸腺苷(ADP)、缓激肽、5-羟色胺等的扩血管反应。这种一氧化氮系统虽甚重要,但却极为脆弱,在已发生粥样硬化的血管以及由于危险因素如吸烟、高胆固醇、高血压和糖尿病的存在而使内皮功能失常时,一氧化氮系统即丧失功效。花生四烯酸代谢衍生的前列环素(prostacyclin)可使平滑肌细胞弛缓,并由细胞内环磷酸腺苷(cAMP)浓度增高而抑制血小板凝聚。内皮产生的内皮缩血管肽(endothelin)是强烈的缩血管剂,作用时间长。

不稳定性斑块

动脉粥样硬化是管壁的变性过程,涉及的损伤如氧化应激和低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的氧化等。早期内皮功能失常伴有细胞黏附分子的表达、细胞因子生成、平滑肌细胞增生和迁移等(第66章)。急性冠状动脉综合征时,病原损害("元凶"损害,culprit lesion)就是炎症反应剧烈之处,中性粒细胞、淋巴系统和肥大细胞浸润密集,伴有基质变性,使得斑块质地脆弱,在血流动力学应激情况下,很易破溃。与急性冠脉综合征伴随的血栓一般是在只属中等程度的斑块上形成的,管腔直径原先减低度只是40%~60%。血栓导致管腔完全闭塞,引起贯壁缺血和ST段抬高(第69章)。造成部分闭塞的血栓则为间歇性缺血发作,持续时间与血栓动态以及栓塞性物质和斑块碎屑脱落和进入远端循环的情况有关(第68章)。

临床表现

稳定型心绞痛

根据疼痛性质、部位、持续时间以及疼痛触发和缓解因素(包括休息与硝酸甘油)等情况,即可识别稳定型心绞痛(图67-1)。稳定型心绞痛还有一些特殊类型,包括**初劳**(first-effort)、**热身**(warm-up)、**喘后**(second-wind)或**过场**(walk-through)型心绞痛,即开始劳动时疼痛,以后则否,或因继续运动而消失。发生机制可能与缺血性前调制(ischemic preconditioning)现象有关,即反复短期闭塞后缺血程度的减轻。夜间心绞

痛是在卧床后迅速发生的,患者有亚临床性心衰,因静脉反流增多而表现出来;血管痉挛性疾病患者亦可发生在交感神经张力最高的凌晨,睡眠性呼吸暂停(sleep apnea)病人则可见于任何时候。饭后心绞痛(postprandial angina)是在饭后迅速发生的,此时内脏血管床的需氧量增加。有典型症状的病人,约80%发现有冠状动脉病(CAD)(一条以上大冠状动脉截面减低75%以上)或有心肌缺血征象,但仍有约20%病例,包括很大一部分无危险因素的青年人,虽有典型症状,并无心肌缺血证据。冠状动脉病的发生率,视年龄组、性别和症状特征而异(表67-1)。虽然按此定义,任何程度的心绞痛(表46-4)都可能是稳定型的,但Ⅳ级心绞痛以及加剧或新发心绞痛一般都列为**不稳定型心绞痛**。疼痛程度自轻微至极重。如因运动或其他应激因素而有症状发生,就应检查可能存在的心肌缺血。症状特征和引发情况不一,但对同一病人来说一般是有再现性的。

心绞痛等位发作

有些病人未觉任何疼痛和不适,而是以呼吸急促、头昏、疲乏之类症状就医。如果这些病状是由运动或其他应激情况引起的,就须注意检查是否为心肌缺血所致。

非典型心绞痛是指症状提示心绞痛,但部位、特征、引发情况或持续时间等非同一般。有非典型心绞痛症状的病人,潜含冠状动脉疾病和心肌缺血的概率为20%~50%,如有危险因素,可使概率增加。妇女和老人的心绞痛,临床表现可能更不典型,起始征象更为隐晦,各种非介入性检查对有无冠脉病的提示作用,可靠性较差。妇女发生冠心病的时间,虽比男子平均晚10年,但预后可能更差。如胸痛情况完全不符合或只符合典型症状中的一项,则应诊断为**非冠状动脉性胸痛**。

根据症状,可把CAD概率分为高危、中危和低危3类,但并无诊断意义。很多病人已有CAD,但多年来一直都被错误诊断,直到血管造影证明实无病变,而有些已以其他种种疾病对症治疗的病人,后由血管造影证实为CAD。

表67-1

由年龄、性别和症状提示的冠状动脉疾病概率(%)

性别	年龄(岁)	确定心绞痛	非典型心绞痛	非心源性胸痛
男	30~39	83	46	3
	40~49	88	57	12
	50~59	94	71	18
	60~69	95	78	31
	≥70	97	94	63
女	30~39	—	20	4
	40~49	56	21	4
	50~59	68	30	6
	60~69	81	48	10
	≥70	96	56	—

由 Chaitman BR, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease to patient subsets (CASS). Circulation, 1981, 360-367.

变异型心绞痛(PRINZMETAL 变异型心绞痛)

如在胸痛发作时证实有ST段暂时抬高,即可诊断为Prinzmetal变异型心绞痛。胸痛主要在休息时发生,但也有约1/3病例是在运动期间发生的。疼痛常在交感神经活性不断增高的清晨睡醒时出现。临床症候可能是周期性的,即胸痛反复发生并有加剧,持续不过数秒,亦可历时较长、较重,与症状甚少或无的阶段交替出现。胸痛发作时发生晕厥虽不多见,但却强烈提示缺血性室性快速型心律失常。Prinzmetal变异型心绞痛一般是在冠状动脉已有一定狭窄的基础上发生闭塞性血管痉挛造成的,但有时并未潜含狭窄,有时潜在狭窄已很严重。正是由于有这些不确定性,因此所有血管痉挛病患者都应建议冠脉造影。有些病人伴有Prinzmetal现象和偏头痛(migraine headache),提示可能是更广泛的血管痉挛性病变的一部分。冠脉造影正常或大致正常,诊断尚未肯定的病例,痉挛激发试验可用于诊断或评估治疗效验。

冠状动脉造影正常的心绞痛(X综合征,微血管性心绞痛)

微血管功能失常而冠状动脉大支未发现损害或痉挛,也是胸痛时常见而令人困惑的情况。诊断须由客观证实,如缺血性ST段改变或局部暂时性灌注缺损,或药物激发显示内皮功能失常,血流储备有限。胸痛以休息时发生居多,常与情绪激动有关,症状加剧与无症状期交替出现。X综合征确切病因现仍未详,已报道几种异常改变,包括内皮功能失常,微血管反应性能亢进,交感-迷走张力失调,肾上腺素能活动改变,氧化应力增加等。疼痛感受异常或对某些刺激高度敏感,是一项重要内容。治疗甚难,但预后甚

佳,患者寿命与年龄相当的一般人口无何区别。

诊断

鉴别诊断

可能为心绞痛的症状是否与心肌缺血有关,必须注意检查评估。心源性缺血一般是与冠状动脉粥样硬化有关,但也可能是其他解剖异常影响到心外膜血流(如冠脉循环先天性反常和心肌桥);可使心肌需氧量增加的情况(如主动脉瓣狭窄,肥厚型心肌病,高血压失控,可卡因中毒)以及非心源性情况如贫血、甲状腺毒症、一氧化碳中毒等(表67-2)。

表 67-2

胸痛鉴别诊断

缺血性疼痛
心源性供氧减少
- 冠状动脉粥样硬化
  - 明显粥样硬化
  - 冠状动脉血栓形成
- 冠状动脉,非粥样硬化性病因
  - 主动脉或冠状动脉夹层形成
  - 冠状动脉痉挛
  - 微血管痉挛
  - 可卡因诱导的血管收缩

需氧量增加
- 肥厚型心肌病
- 主动脉瓣狭窄
- 扩张型心肌病
- 前负荷增加(如主动脉瓣或二尖瓣关闭不全)
- 心动过速
- 心肌桥
- 先天性冠脉循环异常

非心源性供氧量减少
- 贫血,镰状细胞病
- 缺氧血症(如睡眠性呼吸暂停,肺纤维化,慢性肺病,肺栓塞)
- 一氧化碳中毒
- 血黏度增高(如红细胞增多,高丙种球蛋白血症)

需氧量增多
- 甲状腺功能亢进
- 体温过高
- 高肌力状态(如肾上腺素能刺激)

非缺血性疼痛
心源性
- 心包炎
- 主动脉夹层形成

非心源性
- 胃肠(如食管〈食管发炎、痉挛、反流、破裂、溃疡〉、胆道〈绞痛、胆囊炎〉、胃〈消化性溃疡〉、胰腺炎)
- 精神性(如焦虑性障碍〈通气过度,惊恐〉,情感性障碍〈抑郁〉,躯体转换〈somatization〉,心源性精神模糊状态〈cardiac psychosis〉)
- 肺(如肺栓塞,纤维织炎,Tietzé 综合征,肋骨骨折,带状疱疹,胸腔出口综合征,胸锁关节炎)

表 67-3

稳定型心绞痛病人的其他实验室检查项目

LDL 和 HDL 胆固醇
甘油三酯水平
空腹血糖
同型半胱氨酸水平,用于有强烈家族史者,特别是不能由其他危险因素解释的
血细胞比容
甲状腺功能检查(T_4 和 TSH 水平)
考虑测定 C 反应蛋白和脂蛋白(a)(Lp〈a〉)水平

HDL = 高密度脂蛋白;LDL = 低密度脂蛋白;T_4 = 甲状腺素;TSH = 促甲状腺素。

由 Braunwald E, Goldman L (eds). Primary Care Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

心外非缺血性疼痛包括肺、胃肠、胸壁和精神性病因(第46章)。情况紧急时,要注意排除主动脉夹层形成(第75章)、急性心包炎(第74章)、肺栓塞(第94章)和气胸(第95章)。不同机制引起的胸痛相互作用,可使临床表现和鉴别诊断更为复杂。没有什么征象、体征和检验项目可以准确无误地诊断心绞痛。

查体

稳定型心绞痛病人即使在发作期间,体检亦可完全正常。但在缺血期间,还是可能发现肺部啰音、暂时性 S_4 和 S_3 奔马律、左室冲动持久或运动失常、乳头肌功能失常所致暂时性二尖瓣关闭不全、S_2 反常分裂(由于暂时性左室功能失常或左束支传导阻滞)等体征。如有高血压、黄瘤(xanthoma)、角膜环、脉搏减弱及血流杂音,则冠状动脉粥样硬化的可能性更大。查体还有助于胸部不适其他病因的诊断,如肋软骨炎和肺内病变,以及非缺血性心源性胸痛,如主动脉夹层形成、心包炎等(表46-2)。

诊断性检查

实验室检查

常规血液检查虽不能确定及排除心绞痛诊断,但

在检测可能诱发心绞痛或使之加剧的异常情况，以及鉴别不稳定型心绞痛与无 Q 波心肌梗死上，仍可起到重要作用（表 67-3）。因此实验室检查应包括全血细胞计数（除外贫血，因其亦可诱发心绞痛或使之加剧）、甲状腺功能试验（除外甲状腺功能亢进，其同样可以诱发心绞痛或使之加剧）和肾功能（除外肾功能障碍的诱发和加剧心绞痛作用）。患者应常规检查冠心病危险因素，包括高脂血症（第 211 章）、糖尿病（第 242 章）和同型半胱氨酸水平等项。C 反应蛋白增高可能找出发生不稳定型心绞痛或心肌梗死风险较高的病人，因此现在很多专家主张也列为常规检测项目。酶标志物如肌钙蛋白 T/I、CK-MB，有助于不稳定型心绞痛与无 Q 波心肌梗死的鉴别（第 68 章）。但稳定性心绞痛无需作此检查。

休息时心电图

在非胸痛发作时记录的 12 导联心电图，可能发现心律失常、既往心肌梗死或左室肥大。胸痛发作期间或其后不久录得的心图电则对缺血诊断高度敏感，能提供缺血范围和部位的信息。ST 段以压低居多，这是最富特异性的改变，其次是 T 波倒置。暂时性 ST 段抬高可能提示 Prinzmetal 型心绞痛或阻塞严重濒临心肌梗死。

放射线检查

有可能为胸内疾病和疑为心衰的病人，应建议摄一胸片（第 55 章）。电子束计算机体层摄影（electron beam computed tomography）已证明能准确检测冠状动脉钙化，而它与动脉粥样硬化斑的存在与数量是相关的。但此举的临床收益，还不足以作为临床常规检测项目推出（第 52 章）。

激发试验

激发试验能证实缺血的存在（表 67-4）。心电图上出现 ST-T 改变，灌注闪烁摄影出现灌注缺损，或二维超声心动图上室壁局部出现运动异常，皆可诊断缺血。但有些心绞痛病人，虽有明显冠状动脉病变，这些激发试验皆为阴性。反之，阳性结果也可能是假阳性的。而**隐匿型缺血者**则可在无心绞痛的情况下，出现阳性结果。

运动心电图可使心电图检查心肌缺血的作用大为提高，作出缺血性心脏病的初步诊断。运动心电图如 ST 改变为水平或斜行压低，超过 1 mV 以上（图 67-2），发生在运动早期或在低工作负荷时，运动后持续数分钟，或伴有符合心绞痛的症状，则提示缺血的意义最大。出现新的二尖瓣关闭不全杂音，血压降低 10 mmHg 以上，或在运动中发生典型心绞痛症状，亦可提高诊断价值。假阳性结果最常见于心室肥大及室内传导阻滞者的休息时心电图，预激综合征如 Wolff-Parkinson-White 综合征，以及电解质紊乱和洋地黄影响等情况。临床心绞痛概率低者的 ST 段改变，比该病临床概率高者的同样改变，更可能为假阳性。运动试验风险甚小（每 10 000 次试验中 1 例），但有明显主动脉瓣狭窄、重度高血压和严重心衰病人，不可作此试验。

现有不同运动试验方案（表 67-4），测定心脏运动性能，对阳性结果者则可测定功能级别（表 46-4）。运动心电图检查冠状动脉病的阳性率约 70%，而除外冠状动脉病的特异性则约 75%（表 67-5）。预测价值受过去缺血性心脏病概率的影响（表 67-1）。临床心绞痛概率较低的病人，ST 段改变比临床心绞痛风险较高病人出现同样改变时更可能是假阳性结果。

铊-201 或锝-99 色他米拜（sestamibi）的灌注闪烁照相（第 52 章），常与运动或双嘧达莫（dipyridamole）注射联合应用。1 支以上冠脉病变时，心肌闪烁照相亦能为活动性缺血定位，故有助于干预方案的拟定（第 68 章～第 71 章）。无论平面还是单光子发射计算机断层成像（SPECT）技术所作灌注闪烁照相，敏感度和特异性一般都稍高于运动心电图。但三支病变和左室总体缺血时，可能出现假阴性结果。

超声心动图运动试验（第 51 章）的敏感度和特异性，至少与运动心电图相当。如在输注多巴酚丁胺（dobutamine）后进行，诊断冠心病的敏感度为 86%～96%，排除此病的特异性则为 66%～95%。

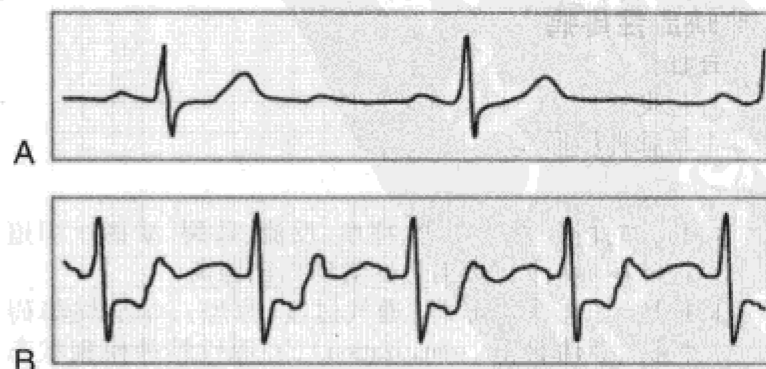


图 67-2 心肌缺血时心电图上 ST 段压低的典型改变。A，正常休息时 V1 导联；B，运动时 V5 导联 ST 段压低 2～3 mm。

表 67-4

常用运动试验法

方法	分期	运动时间(分)	程度(%)	心率(MPH)	完成时代谢当量	功能分级
改良 Bruce 法*	1	3	0	1.7	2.5	Ⅲ
	2	3	10	1.7	5	Ⅱ
	3	3	12	2.5	7	Ⅰ
	4	3	14	3.4	10	Ⅰ
	5	3	16	4.2	13	Ⅰ
Naughton 法†	0	2	0	2	2	Ⅲ
	1	2	3.5	2	3	Ⅲ
	2	2	7	2	4	Ⅲ
	3	2	10.5	2	5	Ⅱ
	4	2	14	2	6	Ⅱ
	5	2	17.5	2	7	Ⅰ

* 常用于门诊病人

† 常用于近期心肌梗死、不稳定心绞痛及其他估计运动受限的情况。

由 Goldman L, Braunwald E. Primary Cardiology. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p237.

正电子发射断层(positron emission tomography)能检查心肌缺血与代谢，诊断冠心病，敏感度和特异性皆可接近95%，但此法检测费用甚昂，碍难推广，一般亦无需以此诊断(第52章)。

连续心电图监护可以发现临床别无迹象的隐匿型缺血。很多有症状的心绞痛病人，亦可另有多次无症状性缺血性发作，故其总的缺血负荷实比预期为高。因此以减少缺血负荷而非全凭症状的方法控制无症状性缺血，可使一些有隐匿型缺血发作的病人预后改善。如一项题为“无症状性心脏缺血向导”(ACIP)的研究，收集558例无症状性缺血而运动试验或动态心电图监护阳性病例，随机分组分别以心绞痛或缺血引导治疗，或做常规冠脉重建术(revascularization)，随访2年后，死亡及心肌梗死率分别为12.1%，8.8%，4.7%。

心绞痛病人如曾有心肌梗死或心衰症状，应以超声心动(第51章)或核技术(第52章)对左室功能进行定量评估。多支冠脉病变且左室功能不良者，因预后不良，应考虑机械性冠脉重建(见后文)。区段性功能失常往往是心肌“顿抑”(stunned myocardium)(急性缺血所致暂时性功能失常)或心肌“冬眠”(hibernating myocardium)(慢性灌注不足所致心肌功能不良)造成的。这些情况显然都应正确识别，因为它们是能在适当处置下恢复的。

因人制宜正确选择检查项目

选择诊断试验(表67-6，图67-3)时，必须了解：试验的预期价值决定于由Bayes理论所测定的该病流行态势，因此测试后冠心病的可能性，受测试前该病流行态势的影响，在冠心病流行率高和低的群体中，测试结果对疾病概率的影响甚微，倒是那些临床表现不很典型，患病概率中等的病人，最能从中获得诊断效益。左室肥大、左束支传导阻滞、预激综合征、电解质紊乱和应用洋地黄后等情况下的ST段异常、偏离基线，应作运动和灌注扫描或超声心动图联合检查。过去已作过冠状动脉旁路搭桥(CABG)手术和血管成形术的病例，以作灌注扫描或超声心动图为宜。不能从事运动或运动耐量差的病人，可作药物激发。双嘧达莫(dipyridamole)和腺苷(adenosine)更宜于核素闪烁照相，而多巴酚丁胺则更适合超声心动图。

冠状动脉造影(coronary angiography)用于诊断目的(第54章)，一般并无必要，除非对某些人来说，必须藉此以肯定除外冠心病诊断，还有些人的症状，舍此难以作出解释，冠状动脉造影能在病变程度、预

表 67-5

诊断冠脉病常用试验的大致敏感度和特异性

	敏感度	特异性
运动心电图		
ST 压低 >1 mV	0.70	0.75
ST 压低 >2 mV	0.33	0.97
ST 压低 >3 mV	0.20	0.99
灌注闪烁照相		
平面	0.83	0.88
SPECT	0.86~0.88	0.60~0.68
超声心动图		
运动	0.83~0.87	0.74~0.80
药物激发	0.86~0.96	0.66~0.95

SPECT = 单光子发射计算机断层成像。

表 67-6

为不同类别稳定型心绞痛推荐的非介入性检查

劳力性心绞痛，混合型心绞痛，"过场"心绞痛，饭后心绞痛，可能有过心肌梗死
- A. 休息心电图正常：踏极运动心电图试验
- B. 无法解释的休息心电图异常：运动心肌灌注闪烁照相（铊-201，或锝-99m 色他米拜）
- C. 不适合运动，不能充分运动者：双嘧达莫或腺苷心肌灌注闪烁照相，多巴酚丁胺应激超声心动图

非典型胸痛病人而休息心电图正常或边缘性，或应激心电图未能作出诊断（特别是妇女）：运动心肌灌注闪烁照相

血管痉挛性心绞痛：胸痛时心电图，动态心电图中 ST 段压低

扩张型缺血性心肌病并有典型心绞痛或检查心肌"冬眠"程度：放射性核素心室造影或二维超声心动图检查局部及整体性射血分数，放射性核素心肌灌注闪烁照相；适选病人正电子发射断层检查血流与代谢

X 综合征：先作踏板运动应激心电图检查（已证实冠状动脉正常后；冠脉血流储备可以正电子发射断层非介入性测定）

已知严重主动脉瓣狭窄或严重肥厚型心肌病合并稳定型心绞痛：运动应激试验禁忌；适选病人可作双嘧达莫或腺苷心肌灌注闪烁照相。冠状动脉造影更佳，如拟手术应做此检查

轻度主动脉瓣病或肥厚型心肌病合并典型劳力型心绞痛：严格监护下踏板心肌灌注闪烁照相或双嘧达莫（腺苷）心肌灌注闪烁照相

仿 Braunwald E, Goldman L (eds). Primary Cardiolgy. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

后和最佳疗法等方面提供特定信息（表 67-7）。动脉造影还可用于血管痉挛性心绞痛的诊断，即在注射麦角新碱（ergonovine）或乙酰胆碱（acetylcholine）后作冠状动脉造影，二者皆可促使 Prinzmetal 变异型心绞痛者发生局部血管痉挛。冠脉造影的通常指征是探索经皮穿刺冠脉成形术（PTCA）（第 70 章）或 CABG 手术（第 71 章）的可能性，以矫治限制性症状，提高生活质量，改善预后。螺旋 CT 扫描（第 52 章）和磁共振血管造影术作为冠状动脉非介入性检查法也已推出。

风险分析

风险分析引导预后评估和治疗选择。作好这项工作，应收集病人的人口学统计资料（如年龄、性别等）、危险因素、症状是否稳定、冠脉疾病和系统性动脉粥样硬化的范围和轻重、左室功能、并存疾病以及其他有关参数等信息。左室功能应由超声心动图检测。运动试验时的高危表现是 ST 段压低 ≥2 mm，Bruce 法 1 期 ST 段压低 ≥1 mm，运动停止后持续性 ST 段压低 ≥5 分钟，血压减低 ≥10 mmHg，心率 <120/min 时出现严重室性心律失常，Bruce 法时不能完成 6 分钟运动等。Duke 预后积分把临床信息和风险等级结合起来，提供的预后信息比临床评估和血管造影要高。积分计算法是：

$$（运动分钟数）-（5 \times ST 段压低 mm 数）-（4 \times 心绞痛积分）$$

此处 0 = 无心绞痛，1 = 非限制性心绞痛，2 = 可使活动中止的心绞痛。积分 ≥5，提示年死亡率 0.25%；积分在 -10 ~ +4，年死亡率 1.25%；积分 ≤10，年死亡率 5%。

核扫描时高危特征是左室缺血 >15%，多发性灌注缺损 >1 个血管床，灌注缺损大而严重，左室扩张，肺运动摄取，运动后左室扩张等。高危应激超声心动图条件为多发性可逆性室壁运动异常以及较重与广泛性改变。

符合高危标准的病人，应作冠脉造影，观察冠脉重建（coronary revascularization）情况。风险评估时，应将血管造影的独特预后信息（表 67-7），与人口统计资料、临床病史、并存病变、体检所见和射血分数等结合起来。所有这些信息都已进入列线图（nomogram），由此可对 5 年风险作出准确评估（图 67-4）。除明显狭窄的血管数外，损害总数（无论轻重如何），也是提示预后不良的重要指征。

表 67-7

冠状动脉疾病预后指数

CAD 程度	预后权数（0~100）	5 年死亡率（%）*
1 支病变，75%	23	7
>1 支病变，50% ~74%	23	7
1 支病变，≥95%	32	9
2 支病变	37	12
2 支病变，双 ≥95%	42	14
1 支病变，≥95% 近端 LAD	48	17
2 支病变，≥95% LAD	48	17
2 支病变，≥95% 近端 LAD	56	21
3 支病变	56	21
3 支病变，至少 1 支 ≥95%	63	27
3 支病变，75% 近端 LAD	67	33
3 支病变，≥95% 近端 LAD	74	41

* 假定只作内科治疗。

CAD = 冠状动脉疾病；LAD = 冠状动脉左前降支。

（由 Califf RM, et al. Task Force 5: Stratification of patients into high, medium, and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol, 1996, 27: 1007 - 1019.）

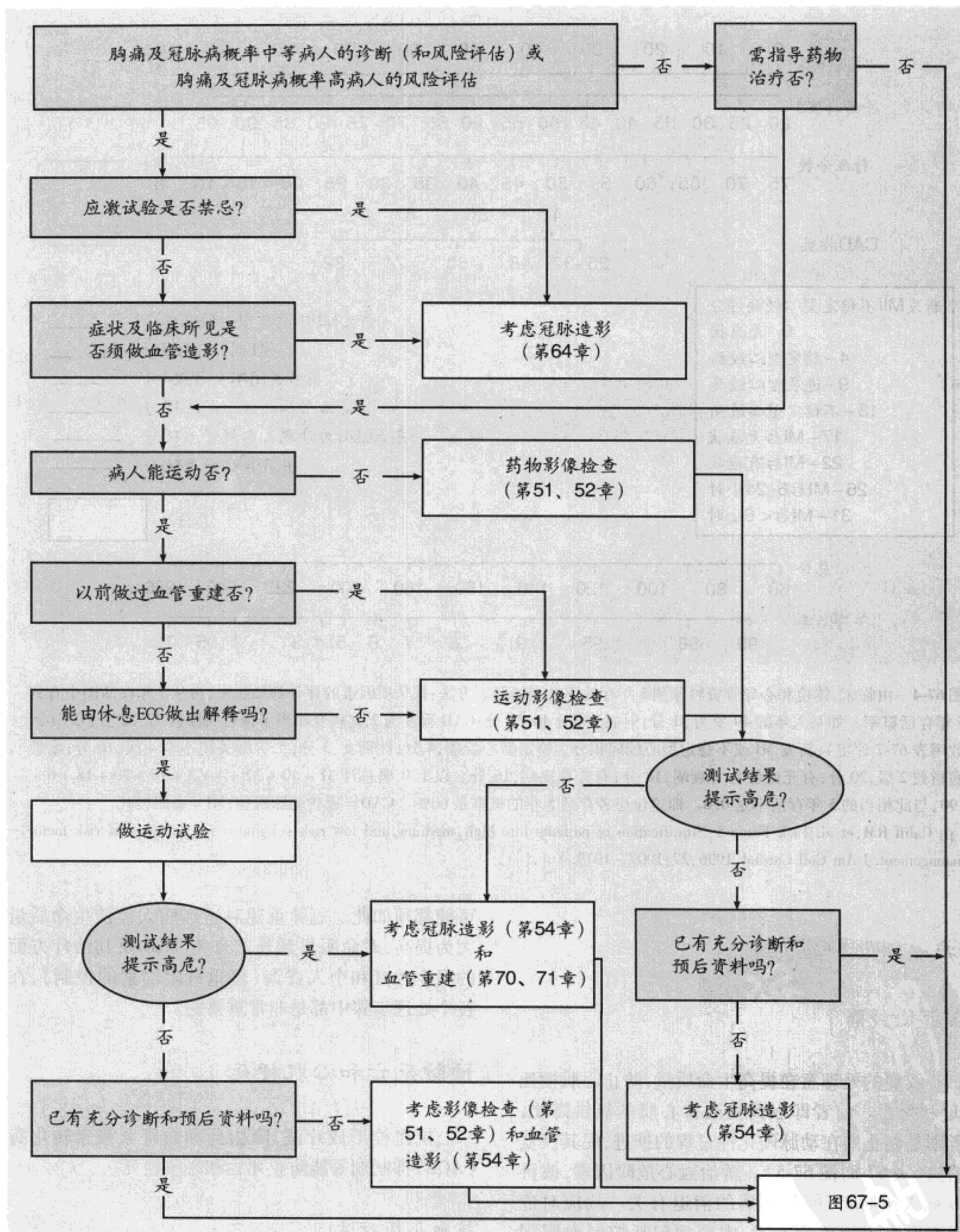


图 67-3　应激试验和血管造影在慢性稳定型心绞痛检查中的应用方法。ECG = 心电图。（仿 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of patients with chronic stable angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines, Elsevier Science, 2000, p73.）

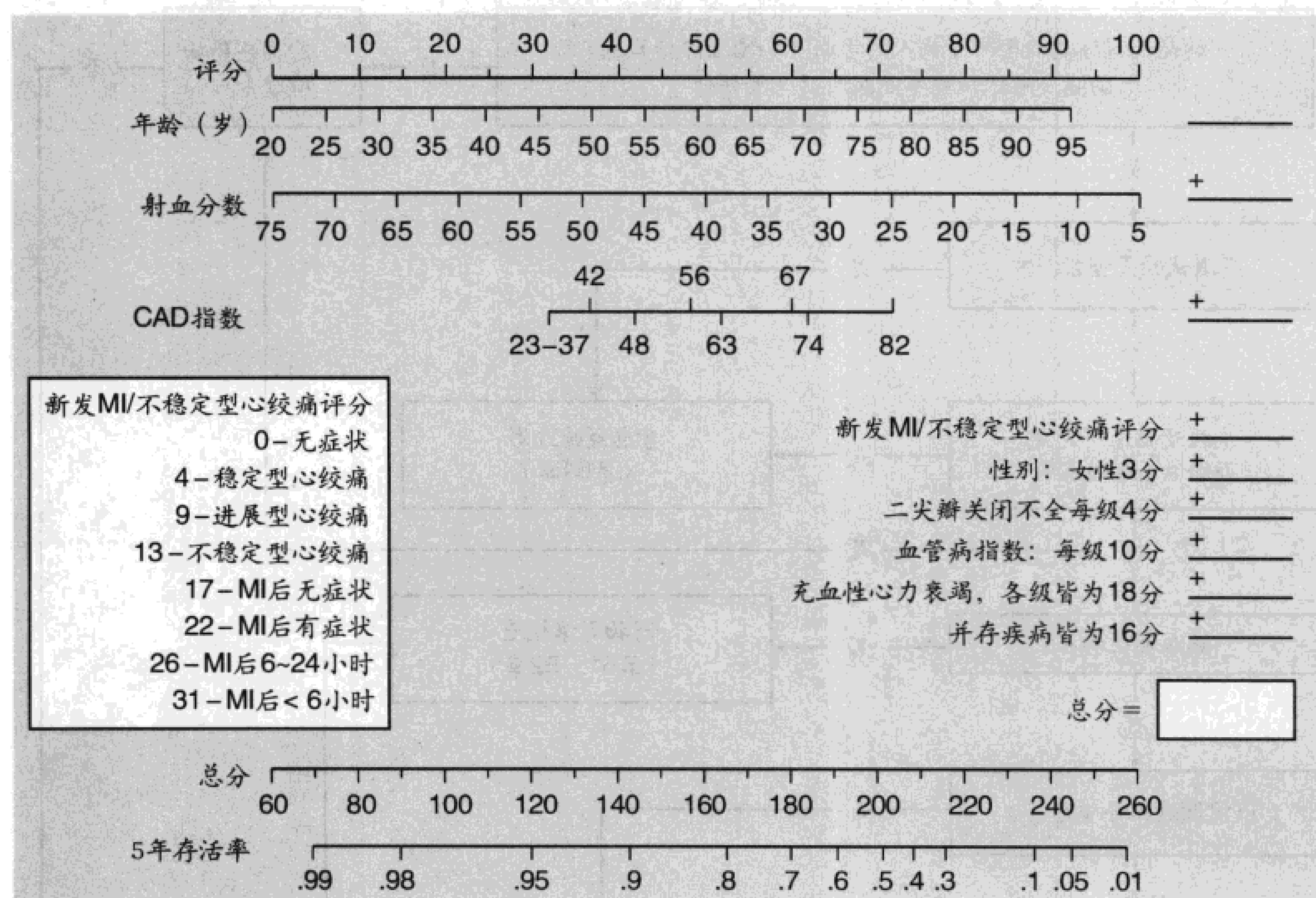


图67-4 由临床、体检和心导管资料预测5年存活率的列线图。方法：把9项因素的评分都加起来，再从5年存活图中查到5年存活概率。如某人年龄49岁为31分；射血分数＝40，50分；CAD程度为2支病变相当于预后加权数37，32分（CAD指数用表67-7评定）；新发MI或不稳定型心绞痛积分为稳定型心绞痛，4分；性别女，3分；二尖瓣关闭不全4级，16分；血管病指数2级，20分；有充血性心力衰竭，18分；有并存疾病，16分。以上9项总计31＋50＋32＋4＋3＋16＋20＋18＋6＝190，与此相当的5年存活率是0.6。即这位患者存活5年的概率是60%。CAD＝冠状动脉疾病；MI＝心肌梗死。

（由Califf RM, et al. Task Force 5: Stratification of patients into high, medium, and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol, 1996, 27: 1007－1019.）

治疗

稳定型心绞痛

心绞痛的处理意在提高生命质量，防止心肌梗死（MI）和死亡。前者即以药物改善心肌的氧供需比，后者则是制止内在动脉硬化性过程的推进，促其恢复和消失（表67-8，图67-5）。矫治冠心危险因素，改善CAD病人预后，可能与该病的消退有关。故应对危险因素提出积极矫治方案，内容须包括控制血胆固醇；血糖和高血压；戒烟；加强体质。他汀类药物有可能改变斑块成分，控制斑块活化，故应选用一种。所有已确诊CAD的病人，无论LDL胆固醇水平如何，可能都须如此。冠脉重建对适选病人能使生命质量大为提高，寿命明显延长。有关CAD及其治疗方面的卫生教育和个人咨询（侧重危险因素的控制），在各个处理步骤中都是非常重要的。

预防死亡和心肌梗死

抗血栓形成疗法、降脂药和血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂等能防止死亡和心肌梗死。

抗血小板疗法

阿司匹林抗血小板疗法是治疗关键，一切CAD和其他血管病患者都应给予。

表 67-8

稳定型心绞痛的治疗

一般疗法	维生素疗法减低同型半胱氨酸水平
戒烟(第14章)	β受体阻滞剂
控制高血压(第63章)	梗死后病人(第68章,第69章)
治疗糖尿病(第242章)	左室射血分数减低病人持续用药(必要时减量)
运动处方	ACE抑制剂
减少向急性冠脉综合征、心肌梗死和死亡的发展	心肌梗死后病人(无论左室射血分数是否减低,有无心衰)(第56章,第59章)
调理血脂(第211章)	高危病人(特别是糖尿病)但无临床心衰征象
抗血小板/抗凝剂(第33章)	**控制症状**
阿司匹林75~325 mg/d	β受体阻滞剂
氯吡格雷75 mg/d(不能耐受阿司匹林时)	硝酸盐,包括运动前预防
华法林:心肌梗死后病人不能服用阿司匹林及氯吡格雷时,用至INR 2.0~3.0	钙通道阻滞剂

ACE=血管紧张素转化酶;INR=国际标准化比率。

仿 Gibbson RJ, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiolog/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 1999, 33: 2143.

氯吡格雷(clopidogrel)对急性冠脉综合征病人的二级预防作用,至少与阿司匹林相当。氯吡格雷与阿司匹林合用,收效为累加性。通常是以阿司匹林为一线药,不能耐受阿司匹林的病人,可用氯吡格雷,精心选择的高危病例,则可二药兼用。

阿司匹林的效益与它对血小板中环氧合酶-1的抑制作用有关(第33章)。疗效与剂量相关,并有累积性(cumulative),始量300 mg抑制治疗前血小板库,以后每日80~160 mg抑制血小板库中每日产生的10%,即可充分收效。阿司匹林的部分疗效,可由抗炎机制得到解释。据"抗血小板试验者协作组"荟萃分析,在为数达20万以上心血管病例中,抗血小板疗法(主要为阿司匹林)使MI、卒中和血管性死亡减少22%($P<0.00001$);死亡风险减少15%($P<0.00001$),非致死性MI风险减少35%($P<0.00001$),非致死性卒中风险减少25%($P<0.00001$)。●所受效益与剂量无关。

阿司匹林对无已知CAD病人的一级预防也是有效的。据4项一级预防试验中51 000例以上荟萃分析,风险减低甚为明显:非致死性MI减低达32%,各种重要血管性事件为13%;血管性死亡和非致死性卒中风险未见增加,但出血性卒中的风险则增加1.7倍。●

氯吡格雷为硫吡啶类药物,对ADP PY12受体有不可逆性部分抑制作用(第33章)。据对曾患卒中、MI或末梢血管病患者的"氯吡格雷与阿司匹林预防病人缺血性事件风险对比试验"(CAPRIE),氯吡格雷75 mg/d比阿司匹林325 mg/d可使卒中、MI和血管性死亡风险减低8.7%($P<0.04$)。●氯吡格雷的胃肠副作用较少,皮肤反应较多,总出血数未增多。白细胞和血小板减少,氯吡格雷也不比阿司匹林增多。在对急性冠脉综合征病人的"CURE"(不稳定型心绞痛时氯吡格雷预防复发事件)试验,阿司匹林加氯吡格雷联合应用,可使心血管性死亡、非致死性MI及卒中风险由11.4%减至9.3%(相对风险0.80;$P<0.00005$),血小板和白细胞减少风险皆未增多。●

抗凝疗法

华法林(warfarin)用于二级预防,疗效与阿司匹林相当,惟出血风险较高。华法林加阿司匹林联合疗法,如将国际规范比(INR)保持在2.0以上,收效优于单用阿司匹林,但需就每100病人一年治疗中出血风险细加权衡。●心房颤动病人(第59章)和左室附壁血栓形成病人(第69章)适用华法林。

他汀类药物

大量研究证明:他汀类(statins)药物治疗,可使死亡、复发性MI、卒中、须住院治疗的不稳定型心绞痛和血管重建术的需要减少。●在经过选择的病例中,他汀类药物可能比血管重建术收效好。据一项固定剂量(40 mg/d)的辛伐他汀(simvastatin)随机试验,因曾有MI、CAD或末梢血管病、糖尿病、已知高血压以及年龄40~80岁、总胆固醇>135 mg/dL而使冠心死亡风险增高的病例,用药后,无论胆固醇和LDL胆固醇基础水平、年龄、性别及其他治疗情况如何,MI、卒中和血管重建需要都减低1/3。●

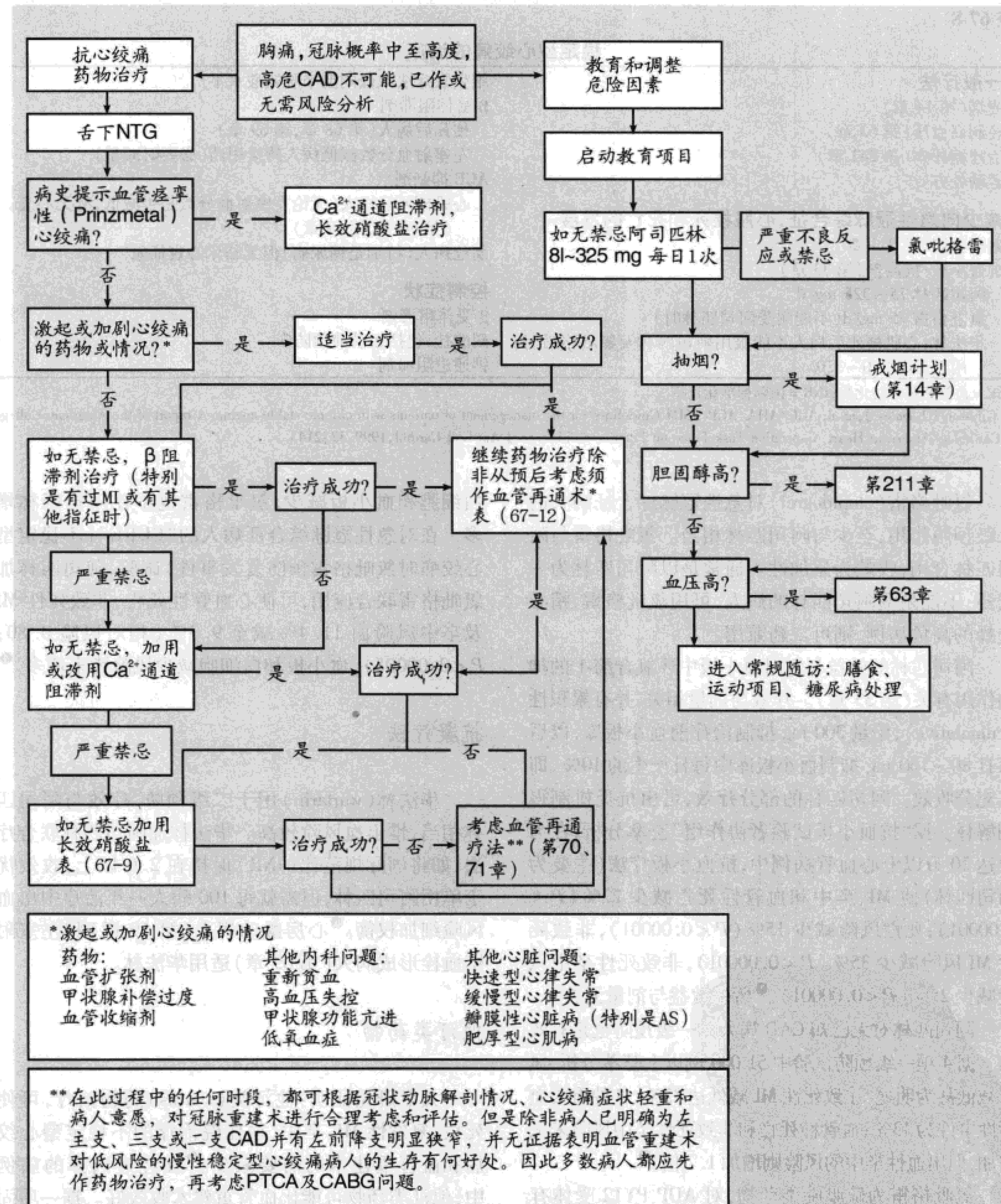


图 67-5 稳定型心绞痛的治疗。AS = 主动脉瓣狭窄；CABG = 冠状动脉旁路搭桥；CAD = 冠状动脉疾病；JNC = 国家联合委员会；MI = 心肌梗死；NCEP = 美国胆固醇教育项目；NTG = 硝酸甘油；PTCA = 经皮穿刺冠状动脉成形术。（仿 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of patients with chronic stable angina. ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines. Elsevier Science, 2000.）

表 67-9

硝酸甘油和硝酸盐的临床应用

药物	剂量	作用时间	适应证
硝酸甘油			
舌下或雾化	0.15～1.5 mg	心绞痛缓解	发作前或开始时
油膏	7.5～40 mg	8～12 小时	预防疼痛
经皮	0.2～0.8 mg/小时	8～16 小时	预防心绞痛
静脉注射	5～1000 mg/小时	继续用药可能需增量	胸痛复发;系统性高血压;左心衰竭
硝酸异山梨酯			
口服	3～40 mg 每日 3 次	6～8 小时	预防心绞痛
单硝酸异山梨酯			
口服	20 mg 每日 2 次	8～12 小时	预防心绞痛
口服,缓释	每日 30～240 mg	12～20 小时	预防心绞痛

血管紧张素转化酶抑制剂

有血管病或糖尿病加一种其他心血管病因素的病人,即使射血分数未见减低亦无心衰存在,血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂也能使之受益。在平均随访5年期间,雷米普利(ramipril)每日 10 mg,使 MI、卒中及心血管性死亡的综合终点从 17.8% 减至 14%(相对风险 0.78;95% 可信区间 0.70～0.86;$P<0.001$)。据此,所有 CAD 病人都应推荐 ACE 抑制剂;●有高血压、左室功能失常或糖尿病的患者更有必要。

β 受体阻滞剂

鉴于很多研究都已证明 β 受体阻滞剂在 MI 后二级预防中的保护作用,由此可以推导,它们对稳定型心绞痛也会有保护作用的。虽然还未对稳定型心绞痛病人进行过随机试验,但仍应推荐β受体阻滞

表 67-10

β 受体阻滞剂的临床应用

受体作用	固有拟交感活力*	膜稳定作用	半衰期(h)	排泄	用法
β_1 和 β_2					
普萘洛尔	－	＋＋	1～6	肝	20～80 mg bid/tid
长效普萘洛尔	－	＋＋	8～11	肝	80～360 mg od
纳多洛尔	－	－	40～80	肾	40～80 mg od
吲哚洛尔	＋	＋	3～4	肾	2.5～7.5 mg tid
索他洛尔	－	－	7～18	肾	40～160 mg bid
噻吗洛尔	－	－	4～5	肝肾	10～15 mg bid
β_1 选择性					
醋丁洛尔	＋	＋	3～4	肝	200～600 mg bid
阿替洛尔	－	－	6～9	肾	50～200 mg od
比索洛尔	－	－	9～12	肾 50%	5～20 mg od
美托洛尔	－	－	3～7	肝	50～200 mg bid
长效美托洛尔	－	－	14～25	肝	100～400 mg
艾司洛尔	－	－	4～5 分	红细胞酯酶	剂团量 500 μg/kg 50～300 μg/(kg·min)IV
β_1,β_2,α_2					
拉贝洛尔	＋	－	6	肝	200～600 mg bid
卡维地洛	－	＋	6～10	肝	200～600 mg bid

* 常于维持量或心率增加时出现,心率减低时消失。

表 67-11

钙通道阻滞剂特性与临床应用

药物*	常用量	消除半衰期(h)	血流动力学效应		副作用
			HR	PVR	
双氢吡啶类					
硝苯地平 PA*	10~40 mg bid	10	↑↑	↓↓↓	低血压,头晕,潮红,浮肿,便秘
硝苯地平 XL*	30~180 mg od	24	↑	↓↓	
氨氯地平	2.5~10 mg od	30~50	=	↓↓↓	头痛,浮肿
非洛地平	2.5~10 od	11~16	↑	↓↓↓	头痛,头晕
伊拉地平	2.5~10 mg bid	8	=	↓↓↓	头痛,疲劳
尼卡地平	20~40 mg tid	2~4	↑	↓↓↓	头痛,头晕,潮红,水肿
尼卡地平 SR*	30~60 mg bid	8~10	↑	↓↓	
尼索地平	10~40 mg od	7~12	=	↓↓↓	同硝苯地平
尼群地平	20 mg od 或 bid	5~12	↑	↓↓↓	同硝苯地平
其他					
苄普地尔	200~400 mg od	20~40	↓	↓	心律失常,头晕,恶心
地尔硫䓬	30~90 mg tid	4~6	↓	↓	低血压,头晕,心动过缓,浮肿
地尔硫䓬 CD*	120~440 mg od	—	↓	↓	
维拉帕米	80~160 mg tid	3~8	↓	↓↓	低血压,心衰,浮肿,心动过缓
维拉帕米 SR*	120~480 mg od	—	↓	↓↓	

* XL,CD,SR,PA:长效。
HR = 心率;PVR = 末梢血管阻力。

剂,除非已有禁忌证存在。

经皮冠脉干预和冠脉旁路搭桥手术

冠脉左主支病变以及三支病变与左室功能失常病人无论有无症状,冠状动脉旁路搭桥(CABG)手术都可使其寿命延长。[8-11]三支病而心室功能正常和已证实缺血的左前降支近端 CAD 病人,一般也需 CABG 或经皮冠脉干预(PCI)。[8-11]

控制症状

药物治疗

β 受体阻滞剂、硝酸酯制剂和钙通道阻滞剂可使心肌需氧量减低。硝酸盐和钙通道阻滞剂还可使冠状血流增加。

硝酸甘油和硝酸酯制剂可使静脉血管立即舒张,故可因前负荷减低、小动脉扩张而使后负荷减低;心外膜动脉扩张则可使冠脉血流增多(表 67-9)。舌下硝酸甘油及口腔喷雾对制止心绞痛同等有效。长效硝酸盐口服或经皮透入,可以防止心绞痛,提高运动耐量,可供夜间心绞痛(nocturnal angina)病人夜间应用。为防发生硝酸酯制剂耐受性,每天应有 8~12 小时不接触该药。硝酸甘油和硝酸酯制剂能引起头痛、低血压,更少情况下,还可因激起 Bezold-Jarisch 反射而发生心动过缓。由于西地那非(sildenafil)("伟哥",Viagra)可使硝酸甘油的扩血管作用剧增,时间延长,因此此前 24 小时内已用西地那非,硝酸甘油即须禁用。

β 受体阻滞剂可使休息和运动时心率与血压减低,故可使心肌耗氧量减少(表 67-10);还可使脆弱的冠心损害承受的血流动力学应力作用减低。虽然各种 β 受体阻滞剂的药效学和药动学情况并不尽同,但对劳力性心绞痛都有疗效。有些 β 受体阻滞剂如美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)、卡维地洛(carvedilol)、比索洛尔(bisoprolol)等,选择性抑制心脏的 β_1 受体,至少小剂量时如此。其他则无特异性,对 β_2 受体也有作用,故可使支气管扩张,肌肉和肝内糖原分解。选择性药物对支气管痉挛病和易发低血糖的病人有利。醋丁洛尔(acebutolol)和吲哚洛尔(pindolol)本身即有拟交感性活力,而拉贝洛尔(labetalol)和卡维地洛则有 α-肾上腺素能阻滞作用。前者适用于休息时明显心动过缓的病人,对末梢血管痉挛和心衰病人有利。索他洛尔(sotalol)也有 3 类胺碘酮样抗心律失常作用(第 62 章),故可用于心律失常病人。脂溶性常与中枢神经系统副作用增多有关,吸收更快,在肝内代谢。本身无交感活性的药物,可使甘油三酯水平增高,高密度脂蛋白(HDL)胆固

表 67-12

有关慢性稳定型心绞痛病人心肌血管重建的当前建议

CABG 还是药物治疗
1. 对药物治疗无效的心绞痛病人,适用 CABG 以改善症状[●,●]
2. 对病情稳定的心绞痛,CABG 可为左主干和三支病变(无论左室功能如何)病人延长生命,[●]而不是用来改善症状[●]
3. 如冠脉左前降支受累(无论几支受累)可以 CABG 延长生命
PCI 还是药物
1. 药物治疗无效的心绞痛,可以 PCI 改善症状[●,●]
2. 心肌缺血严重时,无论有无症状,都可作 PCI;但 PCI 对一支或二支病变者是否比药物治疗更能延长寿命,现仍未详[●]
3. 如无症状及心肌缺血,即无需进行 PCI(只限有解剖性狭窄存在时)
PCI 还是 CABG
1. 单支病变时,PCI 和 CABG 解除症状皆有良效,但 PCI 后需反复实施血管重建术的较多。冠脉内支架比正规 PCI 更为可取,但与 CABG 直接对比的资料仍有限[●,●]
2. 对糖尿病者(已治)的二支或三支病变,首选 CABG
3. 对非糖尿病者,多支 PCI 和 CABG 都可备选。初治选用 PCI 还是 CABG,主要由当地经验和医师与病人取向决定[●-●]
a. 通常低危病人更愿选择 PCI,高危病人更愿选择 CABG
b. 死亡率上不会有很大差异,但现有资料还不能排除死亡率上可能出现较小但可能重要的差异
c. CABG 血管重建较为安全,早期对心绞痛的缓解作用更佳,但 3~5 年后差异减少
d. 在心肌梗死率上未发现明显差异
e. PCI 后需再次血管重建的明显为多,但药洗支架可使这个问题减少
f. PCI 的初期费用、生命质量和恢复工作开始都比 CABG 好,但 3~5 年后即大致持平

CABG = 冠状动脉旁路搭桥;PCI = 经皮冠状动脉介入治疗。

仿 Rihal CS, Gersh BJ, Yusuf S. Chronic coronary artery disease: Coronary artery bypass surgery vs. percutaneous transluminal angioplasty vs. reduced therapy. In Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, et al(eds). Evidence-Based Cardiology, London, BMJ Books, 1999, pp389 - 390.

由 Braunwald E, Goldman L(eds). Primary Care Cardiology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.

醇减低,β 受体阻滞剂的禁忌证是:明显缓慢型心律失常,急性心衰,活动性哮喘。相对禁忌证如 Raynaud 现象,严重跛行,重度抑郁,血糖不稳定的糖尿病等。Prinzmetal 型心绞痛病人,服用 β 受体阻滞剂可能更为加剧。最常见的副作用有疲乏、噩梦、勃起障碍等,但后者的发生率也不像过去认为的那样多。

钙通道阻滞剂可使对电压敏感的 L 型钙通道的钙流出减少。所有钙通道阻滞剂都是冠脉的强烈扩张剂,故能解除冠脉痉挛。又因可使心率减慢,血压和收缩性能减低,故还可使心肌的需氧量减低。这些特性在体内表现上,还有明显差异(表 67-11)。双氢吡啶类(dihydropyridines)是作用较强的扩血管剂,其反射性肾上腺素能刺激作用,可使其负性变时作用匿而不显。短效硝苯地平(nifedipine)及其他双氢吡啶类可使非稳定型 CAD 转归更差,故除非病人已得到 β 受体阻滞剂的有效治疗,即不可用。维拉帕米(vera-pamil)对心脏传导和心肌收缩都有强烈作用。地尔硫䓬(diltiazem)的心率和扩血管作用,居双氢吡啶类和维拉帕米之间,副作用常较轻。如有缓慢型心律失常,双氢吡啶类即甚有利,新型双氢吡啶类制品是心衰病人的更佳选择。窦房结病变、房室结传导阻滞和 MI 后左室功能失常时,维拉帕米和地尔硫䓬均属禁忌,但对房性快速心律失常病人则为较好选择。钙通道阻滞剂在改善劳力性心绞痛上,疗效与 β 受体阻滞剂相当,对休息时心绞痛则收效更好,特别是 Prinzmetal 型心绞痛。副作用与扩血管有关,如低血压、头痛、末梢水肿等。所有药物都可使心衰加剧,维拉帕米和地尔硫䓬还可致心动过缓和房室脱节(atrio-ventricular dissociation),特别是配用 β 受体阻滞剂时。维拉帕米常引起便秘。

其他干预

不宜做血管重建的病人,脊髓刺激可使疼痛减轻。螯合疗法(chelation therapy)似无效验。小规模试验中,体外反搏(external counterpulsation)已证明对顽固性心绞痛有效。

血管重建

PCI(第 70 章)和 CABG(第 71 章)可使血流受阻

立即缓解。稳定型心绞痛如症状未以满意方法得到控制，或病人未接受该疗法，即应由冠脉造影对是否选用血管重建术治疗进行评估（表67-12）。高危病人包括左室功能不良时，如无禁忌，也应作血管造影。PCI治疗，预计90%以上病人都能取得症状和血管造影上的改善，并发症发生率<10%。择期性CABG手术的死亡率为0.2%。CABG的手术风险受很多因素的影响，包括年龄、并存疾病、左室功能和CAD程度。乳内动脉移植的短期和长期转归都较好。单支血管病变时PCI和CABG虽可使症状明显减轻，但在提高存活率上皆未得到证实。[8]对多支病变患者，就MI和死亡而言，PCI和CABG似疗效相同，PCI一般能使病人更快恢复工作，CABG的优点则是症状较少，运动耐量较好。[9]~[10]糖尿病患者CABG比PCI更为适宜。[11]CABG和PCI的选择，主要受冠脉损害的影响，常由当地专家评估，还与病人和医师的取向有关。随着专业知识的发展和技术的提高，PCI和CABG也在不断发展中。微型CABG手术和不停搏心脏手术（beating heart surgery）的普及，洗脱支架（drug-eluting stents）的应用，已使再狭窄的发生减少，这两种血管重建术的成功率和安全性也在发展中。

A级论证文献

❶Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 2002, 324: 71 – 86.
抗血小板疗法预防高危病人死亡、心肌梗死和卒中的随机协作研究的荟萃分析。

❷Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and rationale. Ann Intern Med, 2002, 136: 157 – 160.
阿司匹林对心血管病的一级预防作用（建议和理由）。

❸CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet, 1996, 348: 1329 – 1339.
氯吡格雷与阿司匹林对涉危缺血性病变患者的随机盲试对比研究（专题研究报告）。

❹The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med, 2001, 345: 494 – 502.
阿司匹林加氯吡格雷对非ST段抬高的急性冠脉综合征的作用。

❺Verheugt FW. Warfarin for ischemic heart disease. Cardiol Rev, 2001, 9: 325 – 328.
华法林在缺血性心脏病中的应用。

❻MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360: 7 – 22.
20 536例高危人士辛伐他汀降低胆固醇的随机安慰剂对照试验。

❼Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation stady investigators. N Engl J Med, 2000, 342: 145 – 153.
血管紧张素转化酶抑制剂雷米普利对高危病人心血管事件的作用。

❽Parist AF. Clinical trials of coronary revascularization for chronic stable angina. Medical treatment versus coronary revascularization. Curr Opin Cardiol, 2000, 15: 275 – 280.
稳定型心绞痛冠脉重建与药物治疗的比较（临床试验报道）。

❾Morrison DA, Sethi G, Sacks J et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: The VA AWESOME multicenter registry: Comparison with the randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 266 – 273.
药物治疗无效的心肌缺血并有搭桥结局不良危险因素的病人，经皮冠脉介入治疗（PCI）与冠脉旁路搭桥（CABG）手术治疗的比较。

❿Serruys PW, Unger F, Abbas MA, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med, 2001, 344: 1117 – 1124.
冠脉搭桥与支架治疗多支冠心病的比较。

⓫The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med, 1996, 335: 217 – 225.
冠脉搭桥与血管成形术治疗多支病的比较。

⓬Pfister M, Buser P, Osswald S, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs. optimized medical treatment strategy. JAMA, 2003, 289: 1117 – 1123.
慢性显症性冠心病老人介入性和优化药物疗法的转归比较。

推荐阅读

Fihn SD, Williams SV, Daley J, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Treatment. Ann Intern Med, 2001, 135:616 - 632.

慢性稳定型心绞痛病人的处理原则。

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2000 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee of Patients with Chronic Stable Angina). Circulation, 2003, 107:149 - 158.

美国心脏学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)专家组就慢性稳定型心绞痛治疗原则提出的总结报告。

Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Diagnosis and risk stratification. Ann Intern Med, 2001, 135:530 - 547.

慢性稳定型心绞痛的处理原则:诊断与风险评估。

(**王贤才,郭聚甫** 译;曾汉英,严丽洁,胡镇球 校)

第 68 章

急性冠状动脉综合征:不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高的心肌梗死

David D. Waters

定义和流行病学

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是指心肌持续缺血,表现为从不稳定型心绞痛到非 ST 段抬高的心肌梗死(MI)的各种形式。不稳定型心绞痛(unstable angina)与稳定型心绞痛(第 67 章)的区别是此前 60 日中新发症状或更加剧,或在心肌梗死 24 小时后发生梗死后心绞痛。不稳定型心绞痛如伴有心肌损伤标志物如肌钙蛋白(troponins)或心脏同工酶增高,即可诊断非 ST 段抬高的心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction)。后者与 ST 段抬高的心肌梗死(第 69 章)的区别,有重要临床意义,因为早期血管再通疗法(early recanalization therapy)能改善 ST 段抬高的心肌梗死结局,而并不是 ST 段抬高的心肌梗死结局。

就急性冠脉综合征(ACS)而言,无论临床界定其为不稳定型心绞痛还是非 ST 段抬高的心肌梗死,病理生理机制都是一样的。大多数 ACS 都是血管非闭塞性血栓形成引起的,发生在本身血管、作过冠脉成形术(第 70 章)处血管或冠脉旁路移植处(第 71 章)。有时 ACS 是冠脉痉挛引起的,或冠脉已有固定性狭窄现又发生心肌需氧量增高的情况。就临床角度而言,ACS 病人表现从典型不稳定型心绞痛到无异于 ST 段抬高的心肌梗死都可见到。但是无论临床表现如何,迅速发现 ACS,都是及时进行适当治疗的关键,这种治疗既不同于稳定型心绞痛,也有别于 ST 段抬高的心肌梗死。

美国每年因不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高的心肌梗死而住院的病例约 150 万人。老人、有冠心病史、已知其他血管床有动脉粥样硬化和多项冠心病危险因素的人,更为常见。

分类

对不稳定型心绞痛已有几种分类体系提出。区分**原发**和**继发**性不稳定型心绞痛是有临床意义的。冠脉狭窄急性加剧,限制冠脉血流,引起原发性不稳定型心绞痛。继发性不稳定型心绞痛则是在已有严重冠心病的基础上,因心肌需氧量增加造成的。可能引起继发性不稳定型心绞痛的情况如快速型心律失常、发热、缺氧、贫血、高血压危象、甲状腺毒症等。对引发病变治疗收效后,继发性不稳定型心绞痛即应解除。非 ST 段抬高的 ACS,应按其近期风险水平分类,因为风险较高的病例,可能受惠于比较积极的治疗方法,而低风险病例则非如此。

原发性不稳定型心绞痛按其当前表现,已有不同分类提出。最常用的方法(表 68-1)是把病情轻重和临床表现各分为 3 级,总共 9 种情况。这种分类多用于研究,还没有一种分类系统是临床广泛采用的。

把原发性不稳定型心绞痛分为 3 亚类是有意义的,因为它们的病理生理、预后和处理,都不同于典型不稳定型心绞痛。**变异型(或 Prinzmetal 型)心绞痛**(variant angina)是冠脉痉挛所致,通常都能以钙通道阻滞剂控制。**冠脉成形术后 6 月内不稳定型心绞痛**(第 70 章)几乎都是再狭窄引起的。由于内在机制是细胞增生而非斑块破裂,故无需应用抗血栓药,硝酸甘油静脉注射即为急性期有效疗法,一般皆应再作血管再通治疗。**作过冠脉旁路搭桥(CABG)手术病人的不稳定型心绞痛**(第 71 章),常与静脉旁路移植物的高度粥样硬化有关,或为本身血管病发展加剧,相对于其他不稳定型心绞痛病人,取得长期症状缓解

表 68-1

BRAUNWALD 不稳定型心绞痛分类

轻重	
Ⅰ级	新发严重或进行性心绞痛。(病程 <2 月的心绞痛,严重或日发 >3 次,或发生明显增多、引发的劳累程度明显减低。2 月内无休息痛)
Ⅱ级	休息时心绞痛,亚急性。(上月内休息时心绞痛,但此前 48 小时内无此情形)
Ⅲ级	休息时心绞痛,急性。(此前 48 小时内有休息时心绞痛)
临床情况	
A 类	继发性不稳定型心绞痛。(有明确的冠状血管床外情况使心肌缺血加剧,如贫血、高血压、快速型心律失常)
B 类	原发性不稳定型心绞痛
C 类	梗死后不稳定型心绞痛。(已确诊的心肌梗死后 2 周内)
治疗力度	
1.	未治或轻微治疗
2.	慢性稳定型心绞痛的常规治疗。(常规剂量的口服 β 受体阻滞剂、硝酸盐、钙通道阻滞剂等)
3.	最强治疗。(所有 3 类药物口服都用到最高耐受量,硝酸甘油静脉注射)

仿 Braunwald E. Unstable angina: A classification. Circulation, 1989; 410 - 414.

的可能更小。所有这些情况,如未及时给予适当治疗,都可能由不稳定型心绞痛发展为非 ST 段抬高的心肌梗死。

病理

除以上所举系统性应激所致 ACS 外,斑块破裂或侵蚀其上并有血栓形成,也被认为是 ACS 的引发机制,包括不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高的心肌梗死(第 66 章)。机械因素导致斑块破裂:薄纤维帽比厚实的帽更易破裂,斑块破裂常发生在它与邻近管壁贴合处。斑块侵蚀和破裂即能引起 ACS。侵蚀一般是通过变薄帽发生在中心部分,而不是在斑块的侧缘。

炎症在斑块破裂中似也有重要作用。巨噬细胞和 T 淋巴细胞聚集于粥样硬化斑,因有黏附分子在单核细胞、内皮细胞和白细胞上表达。这些细胞释出生长因子和趋化因子,导致局部低密度脂蛋白胆固醇氧化、平滑肌细胞增生和泡沫细胞生成。

多数不稳定型心绞痛和心肌梗死病人,血清 C 反应蛋白(CRP)水平都增高,稳定型心绞痛病人则非如此;对冠心病患者来说,CRP 水平增高是以后发生冠心事件的重要预测因素。同样,细胞因子白介素-6(肝内的 CRP 主要产物)也是不稳定型心绞痛者增高,稳定型心绞痛者则否。

ACS 时急性炎症性过程是哪些因素激起的,现仍未详。已从人类粥样硬化性损害中鉴定到肺炎衣原体、巨细胞病毒和幽门螺杆菌,而抗衣原体热休克蛋白(heat-shock protein)的抗体则对内皮细胞产生的热休克蛋白有交叉反应性,引起内皮损害,并使粥样硬化的进程加速。动脉硬化病人中,衣原体、巨细胞病毒和幽门螺杆菌抗体检出率,常比对照者高。但是这些联系还不能证实因果关系,临床对 ACS 病人试用抗生素治疗,未见有何效益。

血小板在斑块破裂处产生血栓的接触面上沉积,是 ACS 发生的重要步骤,但是破裂的斑块中,只有很少一部分最终引起症状。有冠脉或末梢血管病的患者,血小板反应性(reactivity)比正常对照者增高。健康内皮释出的一氧化氮,能抑制血小板聚集。动脉粥样硬化时这种保护机制也被削弱了。

ACS 时,血小板被激活,产生血栓烷(thromboxane)和前列腺素代谢物。严重或持续性不稳定型心绞痛时,血栓烷产生最多,而在不稳定型心绞痛趋于稳定时又可恢复到正常水平。

活化血小板和白细胞互动,激活凝血系统。单核细胞释出组织因子,这是一种小的糖蛋白,激起外因性凝血级联反应,导致凝血酶的生成增多。大多数 ACS 病人缺血性发作后 1 小时中,即能发现凝血酶-抗凝血酶Ⅲ和凝血酶原片段 1+2 暂时增多。

动脉粥样硬化性斑块富含脂质的核心部分,也有组织因子存在,并可能是斑块破裂时血栓生成的决定因素。当组织因子被特异性抑制后,血小板和纤维蛋白在破裂斑块上的沉积即可减少。因此 ACS 病人循环中组织因子水平增高,后果不佳。

不稳定型心绞痛时凝血系统其他成分活性亢进亦有报道,包括因子Ⅻ、缓激肽前体和纤维蛋白原等。组织型纤溶酶原活化剂(plasminogen activator)和纤溶酶原活化抑制剂-1 水平较低,说明纤溶系统亦有障碍。

不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死的病原损害,显示对缩血管性刺激反应增强。而在冠状动脉的其他节段,未见有此反应亢进现象,稳定型心绞痛病人的病原损害亦无此特性。对此有一种解释是认为由于炎症关系,病原损害中内皮缩血管肽(endothelin)水平增高。但在实验情况下,血管收缩程度是与血小板沉积量直接相关的。血小板凝聚和血栓形

成过程中释出强烈缩血管剂如血栓烷 A_2 和5-羟色胺(serotonin)等。血管收缩(或血管无适当舒张)在ACS的缺血性发作中,也许有重要作用,也是治疗可能针对的目标。

病理损害的血管造影所见,已从不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死的发生前、中、后各期得到明确。ACS病人如以前作过冠脉造影,一般都能发现病原损害从那以后又有明显发展。引起急性冠心病的损害,一般并不是狭窄很重的,2/3病例的管径缩小不到50%,因此不是血管再通的目标。血管造影中提示今后可能引发急性冠心事件的损害特征是不对称性较大,长度较大和血流外出角度较小。

不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死发作时,病原损害比对照损害更多表现为不对称性或形态怪异,基底或颈部细窄。这些血管造影特征反映内在斑块破裂并有血栓形成。少数不稳定型心绞痛病例血管造影时血栓明显可见。但冠脉毛细血管镜检查病原损害大多都能发现斑块破裂并有血栓上覆。

不稳定型心绞痛和无ST段抬高心肌梗死发生后数月中,最初的病原损害发展并引起另一场冠心事件的可能性,比同一病人的其他损害和稳定型病人损害都大得多。血管造影时边缘不整、突出或有明显血栓的损害,比光滑的损害更易在今后数月中引发另一场冠脉事件。

临床表现

症状和体征

不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死病人,是由于有新症状发生或由过去稳定型的症状转变为不稳定型而来就医的。非ST段抬高心肌梗死病人也可因休息或稍事活动时心绞痛发作增多而来就医,但更可能是由于休息时感受的不适时间延长。很多病人的临床表现与急性ST段抬高的心肌梗死(第69章)无异,有些病人则为非特异性症状(第46章)。

心肌缺血感觉一般是在胸骨后区,但也可能只发生在上腹、背部、臂或颌部。患者可能描述为烧灼感、挤压样、沉重感等,其次如锐痛、戳痛、刀割样痛。医生还要注意:表现不典型,不能排除不稳定型心绞痛(第46章)。

急性心肌缺血可能伴有恶心、出汗和气短,高龄和糖尿病患者可能只有这些症状提示心肌缺血的存在。以ACS出现的妇女,更常伴有糖尿病、高血压、高脂血症和心衰,年龄也常大于男子,吸烟的较少,过去有过心肌梗死或作过血管再通处置。

体检可见暂时性左室功能失常症候,如肺底啰音、室性奔马律,可能伴有或很快继以不稳定型心绞痛发作。严重暂时性左室功能失常的更为凶险症候如血压下降、外周灌注不足等,在未发生心肌坏死的病例中则不常见。但是以非ST段抬高心肌梗死症候出现的ACS,症状和体征可能类似ST段抬高的心肌梗死(第69章),决定于损害大小和部位。体检还可能发现不稳定型心绞痛的起因及诱发因素,如肺炎、高血压失控等。

心电图

不稳定型心绞痛和非ST段抬高的心肌梗死,心电图可能完全正常或只有轻微非特异性改变。胸痛发生时ST段暂时压低至少1 mm,胸痛缓解后消失,是心肌暂时缺血的客观证据。如ST段压低为持久性,伴有(或不伴有)胸痛,常为非ST段抬高的心肌梗死表现。不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死的常见心电图改变是T波持久倒置,一般为相应冠脉严重狭窄的表现。有时所有心前导联上T波都是深负波,提示病原损害左前降支近端的严重狭窄(第54章)。

ACS病人心电图还可能见到Q波,这是由于陈旧性心肌梗死,或为左室前壁广泛损害所致左束支传导阻滞。有这些改变的病人危险性更大,因为他们的心肌承受更多损害的能力比其他病人更差。ACS病人可在无新症状发生的情况下出现心电图改变或演化。显著Q波的出现,可能是诊断非ST段抬高心肌梗死而非不稳定型心绞痛的最先指征。T波异常亦可出现、加重或消失。应在最初48小时和胸痛发作期间多次复查心电图,以利分析评估。

可用多重信息处理器控制的新型程控装置,进行持续性心导联心电图监护。由此获得的有限临床经验提示:心电图表现正常的病人,利用这项技术,可以检出ST段压低的发生,并有预后和诊断价值。

心脏标志物

传统观点,血清心肌酶或肌酐激酶的MB同工酶

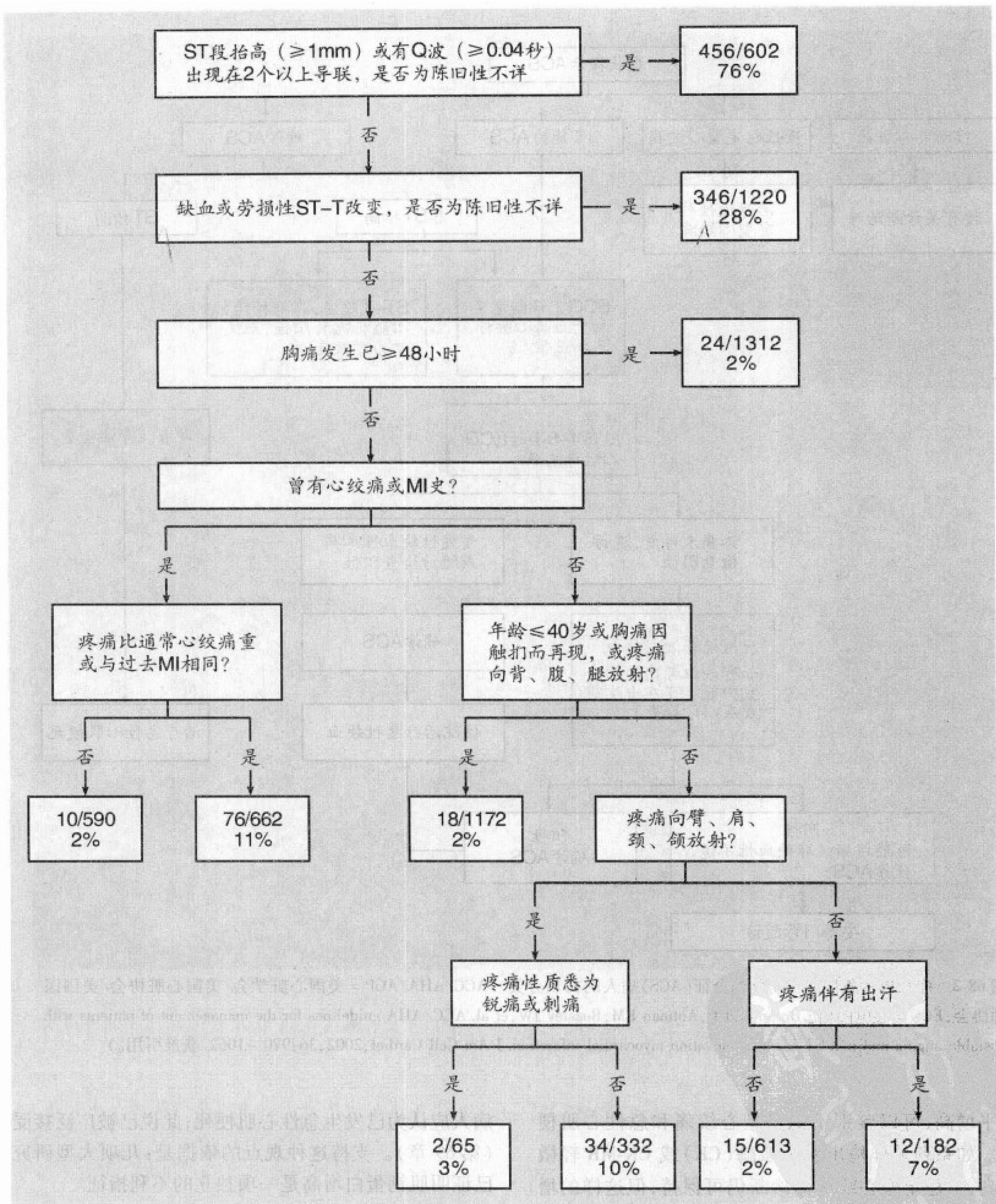


图 68-1 急性胸痛病人在急诊室评估急性心肌梗死(MI)风险的步骤图解。临床亚项中,分子是有该表征病人中发生 MI 的人数,分母是有该表征的病人数。(仿 Pearson SD, Goldman L, Garcia TB, et al. Physician response to a prediction rule for the triage of emergency department patients with chest pain. J Gen Intern Med, 1994, 9;241 –247.)

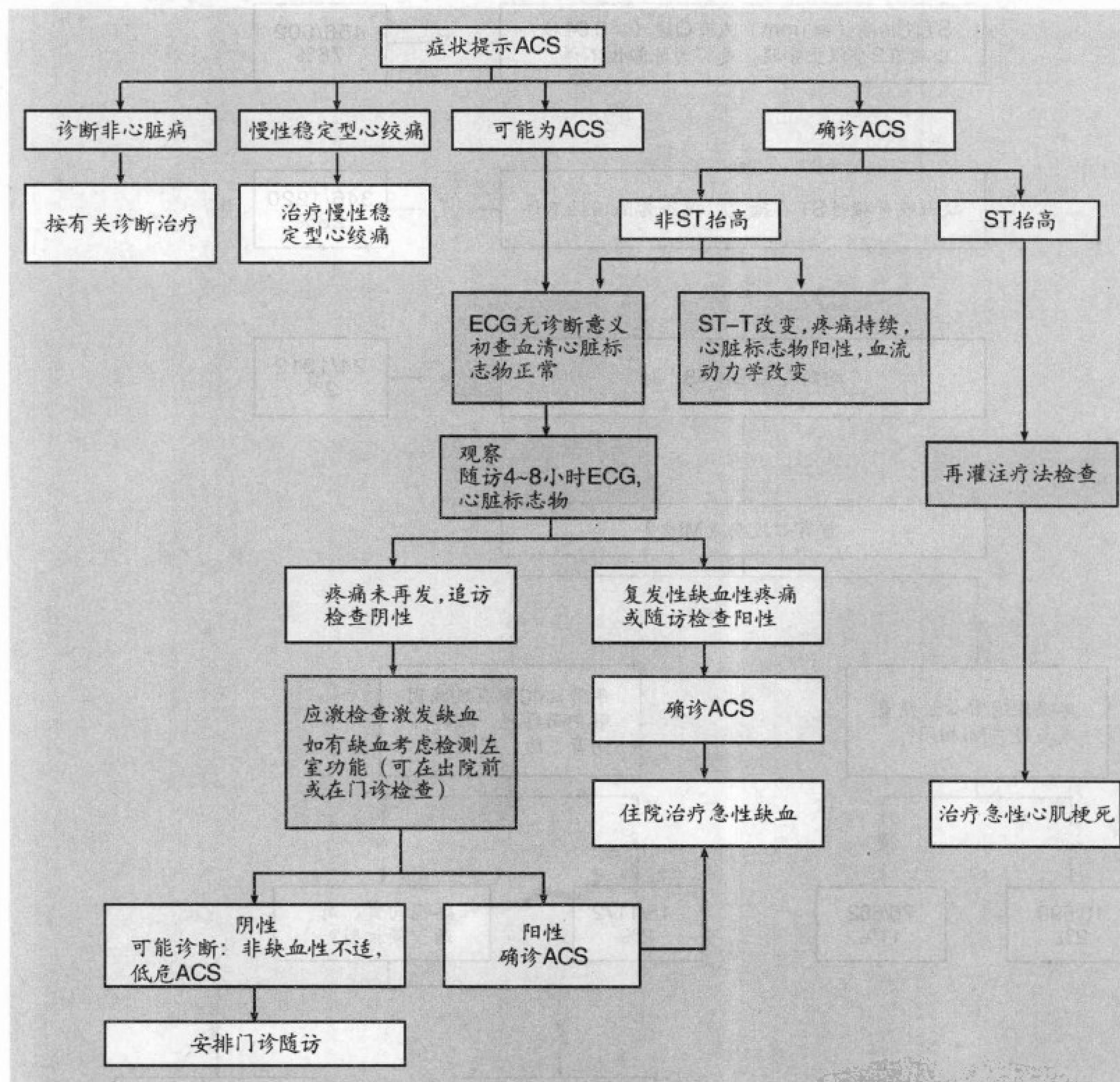


图68-2 症状提示急性冠状动脉综合征(ACS)病人的初步分类。ACC/AHA/ACP＝美国心脏学会/美国心脏协会/美国医师协会；ECG＝心电图(仿 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2002, 36:970－1062. 获准引用。)

水平增高，可以鉴别不稳定型心绞痛和急性心肌梗死。如系列采样检出肌酐激酶(CK)或CK-MB轻微增高，不稳定型心绞痛的诊断仍可保持，但这样的增高仍被认为是预后不祥的征兆。但是现在发现，本应诊断不稳定型心绞痛病人中，约1/5～1/4病例人院时或住院不久测得的肌钙蛋白T或肌钙蛋白I水平增高，而其CK-MB水平大多是正常的。对此2000年欧洲心脏协会和美国心脏学会联合委员会提出这些病人应认为已发生急性心肌梗死；此说已被广泛接受(第69章)。支持这种观点的依据是：几项大型研究已证明肌钙蛋白增高是一项独立的不利指征。

ACS发生后早期测得的肌钙蛋白水平可能正常，以后才转为阳性，一般是在6小时、几乎都在12小时出现。肌红蛋白(myoglobin)是横纹肌和心肌中的一种低分子量血红素蛋白，可在症状发生后2小时检出，但对心肌损害无特异性。MB亚型一般在6小时

内阳性,肌钙蛋白 T/I 则常在 12 小时内出现阳性。但肌钙蛋白阳性水平能保持 1 周,故发病后就诊迟延的病例,亦可由此取得诊断。

诊断

疑为 ACS 的病人,必须迅速进行有效检查。及时准确诊断,可以及时给予适当治疗,这点非常重要,因为并发症的发生多集中在 ACS 早期,而适当治疗能减少并发症的发生。

胸痛持续 20 分钟以上、血流动力学情况不稳定或近期有过晕厥或晕厥前期的病人,都应收入医院急诊室。其他疑为不稳定型心绞痛病人可能是在急诊室初诊的,或在能迅速作出 12 导程心电图的门诊发现。

任何疑为 ACS 的病人,初诊时都应尽快进行心电图检查。如在胸痛发作期间即能记录到,则对诊断帮助尤大。胸痛期间心电图正常,不能排除不稳定型心绞痛,但也说明即使有缺血区,也未大到或严重到引起心电图改变的程度,故为提示预后良好的征象。

表 68-2

心肌缺血所致不稳定型心绞痛症状的可能性

高度可能

有以下任何特征:

- 已知冠心病
- 确有心绞痛:男子≥60 岁,女子≥70 岁
- 疼痛时有心电图或血流动力学改变
- 变异型心绞痛
- ST 段抬高或压低至少 1 mm
- 多个心前导联上 T 波明显对称性倒置

中度可能

无高度可能性特征而有以下任何一项:

- 确有心绞痛:男子 <60 岁,女子 <70 岁
- 可能为心绞痛:男子≥60 岁,女子≥70 岁
- 可能非心绞痛的糖尿病人,或有其他危险因素* ≥2 项的非糖尿病人
- 心外血管病
- ST 段压低 0.05 ~ 1 mm
- R 为主波的导联中 T 波倒置至少 1 mm

低度可能

无高度和中度可能特征,但可能有:

- 胸痛,可能不是心绞痛
- 有一项危险因素,但非糖尿病人
- R 主波导联中 T 波低平或倒置 <1 mm
- 心电图正常

* 危险因素包括糖尿病,抽烟,高血压,高胆固醇血症。

仿 Braunwald E, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Circulation, 1994, 90:613 - 622.

表 68-3

有提示急性冠状动脉综合征症状的病人发生死亡及心肌梗死的短期风险

高度风险

至少有以下各项特征中的一项:

- 长期持续存在(>20 分钟)的休息时疼痛
- 肺水肿
- 心绞痛并有新发二尖瓣反流杂音或更加剧
- 休息性心绞痛,ST 段动态改变至少 1 mm
- 心绞痛并有 S_3 或啰音
- 心绞痛并有低血压

中度风险

无高风险特征,但有以下任何一项:

- 休息时心绞痛现已解除,但非冠心病低可能性类
- 休息时心绞痛(>20 分钟,或经休息或硝酸甘油解除)
- 心绞痛并有动态 T 波改变
- 夜间心绞痛
- 过去 2 周新发 CCVS* Ⅲ或Ⅳ级心绞痛但非冠心病低可能性类
- 多导程出现 Q 波或 ST 段压低至少 1 mm
- 年龄 >65 岁

低度风险

无高、中度风险特征,但可能有以下任何一项:

- 心绞痛发生频度、轻重或时间增加
- 心绞痛激发阈值减低
- 2 周至 2 月内新发心绞痛
- 心电图正常或无改变

* 加拿大心血管协会。

仿 Braunwald E, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Circulation, 1994, 90:613 - 622.

初步检查应注意确定症状是否心肌缺血引起的,如果是,风险水平如何。发生心肌梗死的概率,可由病史、体检和心电图作出评估(图 68-1)。根据这些信息,结合病人临床表现,应能得出症状由心肌所致的概率是高、中还是低(表 68-2)。病人的初步分类和处理,就是根据这些资料决定的(图 68-2)。

如有胸痛或在相邻 2 导联中 ST 段抬高 >1 mm,就诊断 ST 段抬高的心肌梗死。对此应即考虑溶栓疗法或一期血管成形术以恢再灌注注,不可迟延(第 69 章)。已知有冠心病的患者,典型症状很可能就是心肌缺血引起的,特别是病人肯定症状与过去发病时情况相同时。反之,已知并无冠心病风险的年轻人,即使疼痛具有某些典型特征,也不可能与心肌缺血相关。据一项多中心协作的前瞻性研究,年龄较大、男性和以胸痛、左臂痛或压迫感出现的当前症状,都可使急性心肌梗死的可能性增加。

50 岁以下年轻人如疑为 ACS,无论社会地位和种族背景如何,都应注意了解可卡因吸食情况。可卡

因除能直接影响心率和动脉压外，还能引起冠脉痉挛和血栓形成，而与不稳定型心绞痛及心肌梗死的发生有关（第30章）。

不稳定型心绞痛因无某些典型特征，可能比稳定型心绞痛更难诊断。稳定型心绞痛与体力活动或其他负荷活动间的典型关系，是诊断稳定型心绞痛的关键，而不稳定型心绞痛则不具备这一特点。硝酸甘油对ACS的缓解作用甚差，而对稳定型心绞痛则皆能收效。不稳定型心绞痛患者胸部不适的持续时间常比稳定型心绞痛长，变异性也更大。

风险评估和初步分类

对可能为ACS病人的检查，不但要确定诊断，还要对近期发生须作重症监护的并发症风险作出评估（图68-3）。这种风险评估，决定治疗应达何程度。风险最低的病人，开予阿司匹林和一种β受体阻滞剂即可出院，以后在门诊随访。而对风险最高的病人，可能须收入冠心监护病房，应用多种药物，并作紧急冠脉造影以备实施血管重建术。

初诊时即应测定肌钙蛋白水平，并在6～12小时后复查（第69章）。胸痛发生期间和其后不久作心肌灌注成像检查，虽有助于诊断和预后，但亦无需常规进行（第52章）。检查敏感性是随胸痛发生至注射核示踪剂的间隔时间而减低的。大型及多处可逆性灌注缺损提示风险增加。

有提示ACS症状的病人，可根据初查资料，区分为高、中、低风险类（表68-3）。高风险病人为胸痛持续20分钟以上，ST段可逆性改变至少1 mm，或有严重左室功能失常征象。低风险病人心绞痛虽加剧，但无休息时痛，年龄在65岁以下，心电图正常或无改变，无既往心肌梗死征象。

住院期间应不时重新进行风险评估，因为病人情况常会发生改变。虽经药物治疗心绞痛仍持续存在，并有ST段改变，亦为不祥凶兆，应紧急安排冠脉造影，以备实施血管再建（第70章，第71章），否则发展为心肌梗死的风险很大（图68-4）。复发性心肌缺血性发作大多是隐匿的，但有些作者报道Holter监护发现的ST段压低，是提示结局不良的更可靠预兆。

ACS病人风险分类时，应作肌钙蛋白测定，作为临床特征和心电图的补充。肌钙蛋白水平增高，强烈提示近期可能发生冠脉事件。肌钙蛋白测定的一项主要优点是：它是独立于其他大多数主要预测指标之外的一项独立指标。如一项大型研究指出：肌钙蛋白T增高、年龄、高血压、抗心绞痛药物数、心电图基线改变等，对心源性死亡及心肌梗死都有预测作用。肌钙

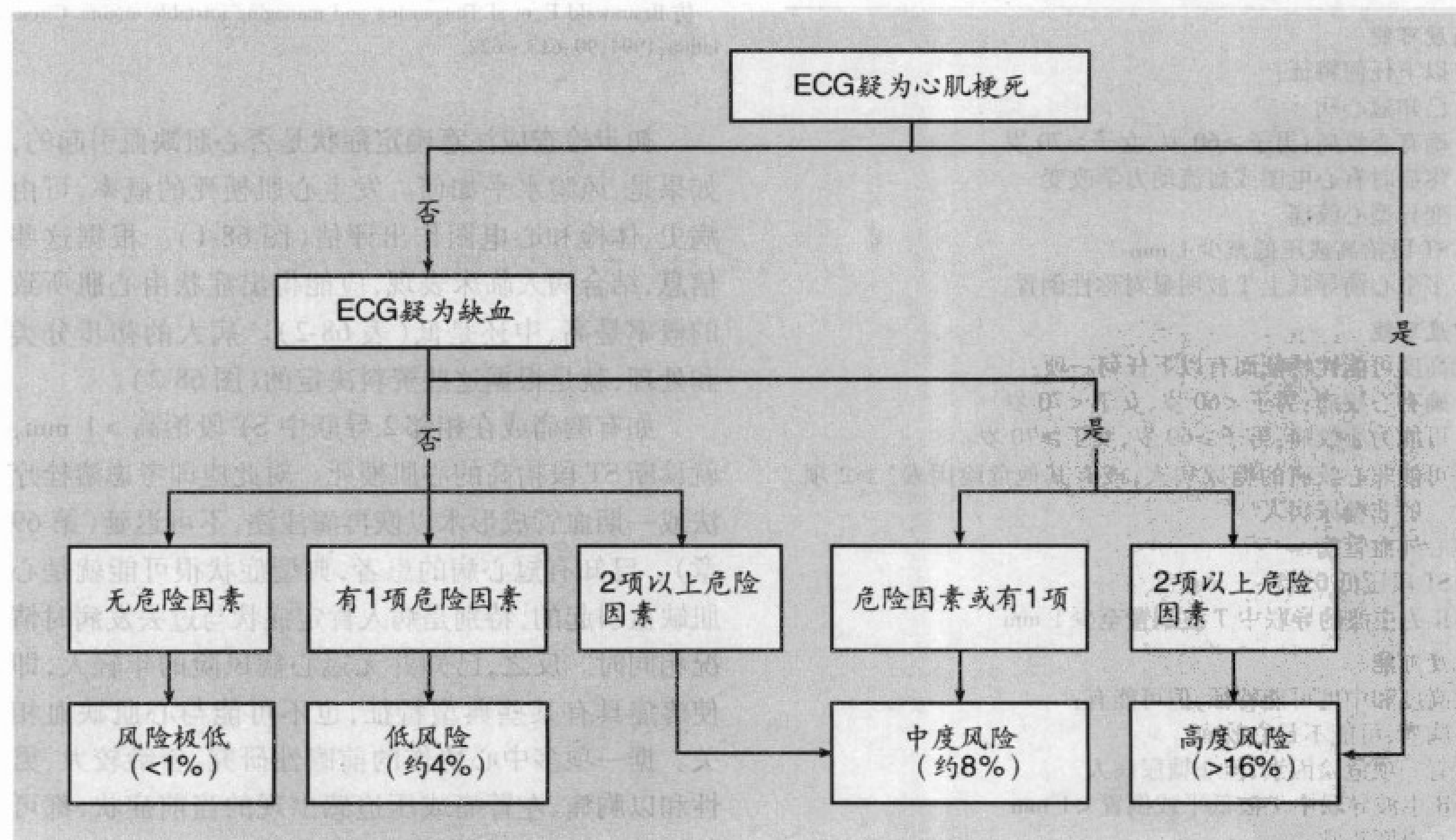


图68-3　因急性胸痛住院后72小时内根据心脏病主要风险可对病人作出的4种分类。ECG＝心电图。（由Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. N Engl J Med, 2000, 342: 1187－1195.）

蛋白T水平高,预测风险也高,特别是对ST段压低的病人。CRP、血清淀粉样蛋白A(amyloid A)和白介素-6增高,也与不稳定型心绞痛病人的预后较差有关。

广泛应用的心肌梗死时溶栓(TIMI)风险评分,已为临床试验所证实,它有7项因素:(1)年龄65岁以上;(2)至少3项冠心病常规危险因素;(3)以前冠脉狭窄50%以上;(4)当前心电图上ST段抬高;(5)过去24小时中至少已有2次心绞痛发作;(6)上周

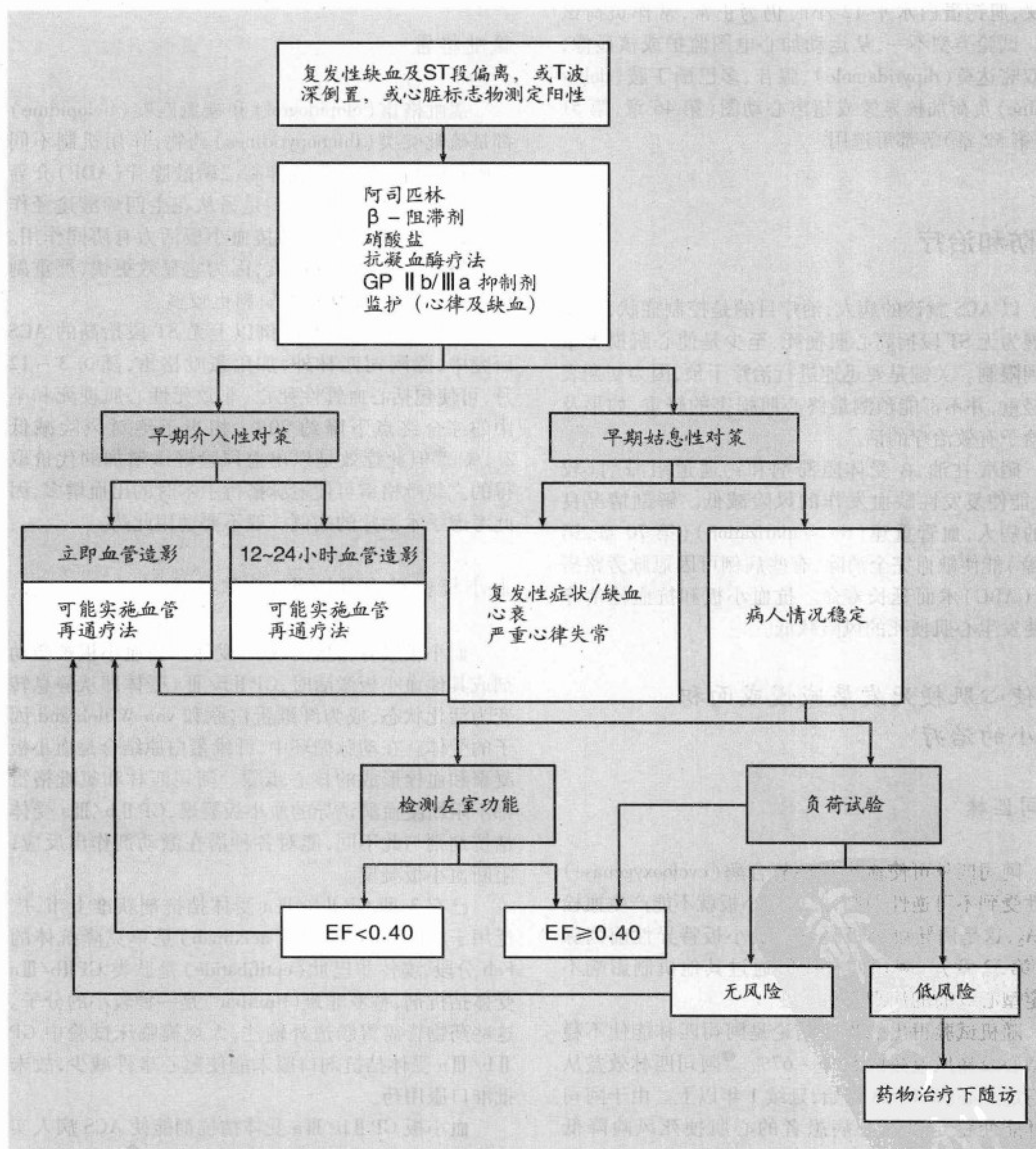


图68-4 急性冠状动脉综合征高危病人接待步骤。EF=射血分数;GP=糖蛋白。(仿 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2002, 36:970-1062. 意见引用。)

用过阿司匹林；(7)血清心脏标志物增高。两项研究共7000例以上不稳定型心绞痛和无ST段抬高心肌梗死病例中，评分为0～1分的病例14日中冠脉事件发生率为4.7%，而6～7分的病例为41%。

疑为ACS但为低风险类病人，如心电图无诊断意义，肌钙蛋白水平12小时仍为正常，常作负荷试验。试验类型不一，从运动加心电图监护或核显像，至双嘧达莫(dipyridamole)、腺苷、多巴酚丁胺(dobutamine)负荷加核显像或超声心动图(第46章，第51章，第52章)等都可选用。

预防和治疗

以ACS就诊的病人，治疗目的是控制症状，防止发展为无ST段抬高心肌梗死，至少是使心肌损害量受到限制。关键是要迅速进行治疗干预，因为初期表现轻重，并不都能预测最终心肌损害的轻重，如果及时给予有效治疗的话。

硝酸甘油、β受体阻滞剂和钙通道阻滞剂(较差)能使复发性缺血发作的风险减低。解剖情况良好的病人，血管重建(revascularization)(第70章，第71章)能使缺血完全消除，有些病例可因冠脉旁路搭桥(CABG)术而延长寿命。抗血小板和抗血栓治疗可使发生心肌梗死的风险减低。

促使心肌梗死发展减慢或面积缩小的治疗

阿司匹林

阿司匹林可使血小板环氧合酶(cyclooxygenase)活性受到不可逆性抑制，此后血小板就不能产生血栓烷A_2，这是诱导血小板凝聚的血小板特异性前列腺素(第32章)。阿司匹林还能通过其他机制影响不稳定型心绞痛的病理生理改变。

随机试验得出的肯定结论是阿司匹林能使不稳定型心绞痛风险减低50%～67%。●阿司匹林效益从不稳定型心绞痛起病开始，延续1年以上。由于阿司匹林能使稳定型冠心病患者的心肌梗死风险降低(第67章)，因此不稳定型心绞痛发作后，应终生服用该药。对不稳定型心绞痛病人试用的阿司匹林剂量从75～1300 mg/d不等。但剂量增加，胃肠副作用也会增多。但急性期325 mg、长期治疗时81 mg的剂量，已足能使血小板环氧合酶通路受到最大抑制。

阿司匹林试验中，妇女采样虽有不足，但估计有不稳定型心绞痛的妇女亦可受惠于阿司匹林，似乎也是合理的，特别是考虑到阿司匹林已被证明能减少各种动脉硬化性冠心病的发作。

氯吡格雷

氯吡格雷(clopidogrel)和噻氯匹啶(ticlopidine)都是硫吡啶类(thienopyridines)药物，作用机制不同于阿司匹林。二者都能抑制二磷酸腺苷(ADP)介导的血小板活化。由于它们是另从花生四烯酸途径作用的，因此与阿司匹林的抗血小板活力有协同作用。氯吡格雷已取代噻氯匹啶，因为它显效更快，严重副作用发生率低，临床试验资料也较多。

在一项包括12 000例以上无ST段抬高的ACS研究中，除阿司匹林外，加用氯吡格雷，随访3～12月，可使包括心血管性死亡、非致死性心肌梗死和卒中的综合终点下降约20%，相当于绝对风险减低2.1%。●但此疗效是以出血风险轻微增加的代价取得的。氯吡格雷可使冠脉搭桥手术时的出血增多，因此考虑手术治疗的病例一般不要动用此药。

血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂

血小板膜有糖蛋白(GP)受体。当血小板被激动剂或其他血小板激活时，GPⅡb/Ⅲa受体即从静息转变为活化状态，成为纤维蛋白原和von Willebrand因子的受体。在动脉循环中，纤维蛋白原结合是血小板凝聚和血栓形成的核心步骤。阿司匹林和氯吡格雷都不阻断凝血酶诱导的血小板凝聚，GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂则与此不同，能对各种潜在激动剂作出反应，阻断血小板凝聚。

已有3种GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂获准上市，广泛用于临床。阿昔单抗(aciximab)是单克隆抗体的Fab分段，埃替非巴肽(eptifibatide)是肽类GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂，替罗非班(tirofiban)是一种较小的分子。这些药物皆需胃肠道外输注，大规模临床试验中GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂口服未能使冠心事件减少，故未批准口服用药。

血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂能使ACS病人实施血管成形术时的缺血性并发症减少。●但就试验主要终点收益而言，埃替非巴肽和替罗非班(15%～20%)不如阿昔单抗(30%～60%)。血管成形术期间替罗非班与阿昔单抗直接比较，发现阿昔单抗组事

件发生率较低。●

此外,还在范围更广的不稳定型心绞痛和无 Q 波心肌梗死病人中,对这些药物的治疗价值作过 5 次大规模试验研究。结果发现,阿昔单抗在血管成形术中收效居首,但埃替非巴肽和替罗非班则在 ACS 病人中表现突出。

GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂对未作治疗干预的不稳定型心绞痛治疗价值尚未阐明。GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂尚未与氯吡格雷及低分子量肝素作过比较,也未对以这些药物作为基础治疗的病例进行过研究。由于目前这些药物售价均高,故其应用暂宜限于高风险病人。肌钙蛋白水平增高和有其他高危特征的病人,似能受惠于 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗,但低风险病人则未必受益。

按现行治疗准则,治疗有高危特征或有顽固性缺血的病人,应在阿司匹林和肝素外,加用埃替非巴肽或替罗非班。实施冠脉成形术时,这些药物仍须持续应用(第 70 章),替罗非班术后再用 12 ~24 小时,埃替非巴肽术后再用 24 ~72 小时。拟在未来 24 小时内作血管成形术的病人,亦可用阿昔单抗。但如在诊断性冠脉造影前动用阿昔单抗,由其所致血小板长期抑制,可能迫使某些病例急需的 CABG 手术延期进行。阿司匹林和普通肝素如与 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂同时应用,冠脉手术期间肝素剂量应较保守,如无并发症,术后肝素即应停止。

肝素

肝素抑制凝血,可能是通过对凝血酶诱导因子Ⅴ和因子Ⅷ活化的抑制取得的(第 33 章)。血小板抑制肝素的抗凝作用,则是通过与因子Ⅹa 结合、阻止其灭活而获致的。

肝素药动学情况复杂,剂量 - 效应关系也非线性。监护肝素治疗,应使部分活化促凝(APP)时间(activated partial thromboplastin time)保持正常的 1.5 ~2.5倍。肝素常规剂量的抗凝效应,个体差异很大,如一项临床研究指出:即使按体重用药,也有约 1/3 的情况下的部分活化促凝时间减至治疗范围以外。常规临床实践中的结果可能还要差得多。综合分析随机试验,发现持续输注组平均大出血风险为 6.8%,间歇性输注组为 14.2%。

据一项对不稳定性心绞痛的病例研究和几项较小研究的荟萃分析,发现阿司匹林之外加用肝素,可使事件发生率减少,其中受惠于肝素治疗的约 1/3。●

不稳定型心绞痛病人停用肝素,数小时内顽固性缺血性发作即可再现。阿司匹林或华法林可能阻断此现象。其他凝血酶抑制剂也有反弹现象,但发生机制尚待澄清。接受普通肝素治疗的病人,约 10% ~20% 血小板轻度减少。约 2% ~10% 病例发生更重的血小板减少。这是抗体介导的反应,用药后 5 ~10 日内即可发生,约 30% ~80% 病例伴有血栓栓塞性后果。肝素治疗的其他不良反应还有骨质疏松、皮肤坏死、脱发、起敏反应、醛固酮减少症等。

低分子量肝素(LMWH)是普通肝素经酶或化学解聚产生的片段,生成的链平均分子量约 5000,与普通肝素比较,LMWH 由于生物利用度更好、半衰期更长、清除与剂量无关,故抗凝效应更具预测性。LMWH 皮下注射后血浆半衰期 3 ~6 小时,故可每日用药 1 次或 2 次。LMWH 引起的出血较少,用药时亦无需监护。主要缺点是现时 LMWH 价位仍远高于普通肝素。

不稳定型心绞痛及无 Q 波心肌梗死病人,最初数日治疗,依诺肝素(enoxaparin)比普通肝素好。●,● LMWH 治疗的早期效益,在以后数月中似不复有,多数试验都表明继续用药亦无助益。有一项试验以达肝素(dalteparin)治疗 3 日至 3 月,1 月中死亡和心梗发生率都明显下降,但 1 月后这种功效就渐消失。●

一切不稳定型心绞痛病人的急性治疗,都应建议应用肝素,除非已确定病人属于低风险类。普通肝素突击性静注始量 60 ~70 U/kg,以后以 16 U/(kg · h)速率持续输注,使部分活化促凝时间保持在对照组 1.5 ~2.5倍即 50 ~70 秒。也可用依诺肝素或达肝素皮下注射,代替普通肝素。依诺肝素剂量是1 mg/kg每日 2 次,达肝素为 120 IU/kg(极量 10 000 IU)每日 2 次。无论常规肝素还是 LMWH,都应持续应用 2 ~5 日,或至病情稳定已 24 小时,或至实施血管再建。正在应用阿司匹林和 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂的病人,冠脉成形术时普通肝素应减量,如无并发症,术后肝素即应停用。现正积累 LMWH 与 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂联合应用的资料,这种联合用药也许是可行的。

其他药物治疗

溶栓疗法能使 ST 段抬高的心肌梗死结局改善(第 69 章),但对不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高的心肌梗死无何功益。凝血酶直接抑制剂比伐卢定(bivalirudin)据信在血管成形术期间应用,优于肝素,也是肝素诱导性血小板减少病人的首选药物。不稳定型心绞痛和无 ST 段抬高的心肌梗死病人,不主张以华法林长期抗凝。

目前检测 ACS 后早期胆固醇减低作用的唯一大型试验指出:不拟作血管重建术的不稳定型心绞痛病

人，阿托伐他汀(atorvastatin)大剂量应用 16 周，可使主要综合终点减低。❶另几项试验报道证明可使冠心病患者的长期事件发生率减低；如在医院开始治疗，还能提高对此疗法的长期顺应性。

治疗缺血症候

β 受体阻滞剂口服(剂量用到可使心率减低)和硝酸甘油静脉输注，是控制高危和中危 ACS 病人症状的合理疗法。低危和部分中危病人，可以口服或经皮吸收剂型硝酸盐及 β 受体阻滞剂治疗。已经服用两三种抗心绞痛药物的病人发生不稳定型心绞痛，应以硝酸甘油静脉注射，他们比以前未用过抗心绞痛药的病人，症状控制更难。

硝酸甘油和硝酸盐治疗

不稳定型心绞痛发作时，舌下应用硝酸甘油一般都能使发作立即终止，但其疗效可能仍逊于稳定型病例。硝酸甘油小剂量时为扩静脉药，剂量较大时为小动脉扩张剂，可使前后负荷及心肌氧耗量减低。本品还使冠脉狭窄处直接扩张，增加对缺氧区氧的发送。硝酸甘油增加侧支循环，有利于区域性冠状血流的再分配。由于本品优先作用于容量而非阻力血管，因此不致发生冠脉窃血(coronary steal)现象，不同于其他扩血管剂。

硝酸甘油和长效硝酸盐作用为促使血管平滑肌释出一氧化氮，此过程是通过酶完成的。该活动须有供巯化合物(sulfhydryl-donating compounds)，而在硝酸甘油及其他硝酸盐制剂长期治疗期间，此物的迅速枯竭，可使患者对此药的血流动力学作用迅速发生耐受性。这是硝酸盐用作长期治疗时的主要问题，但对它们在 ACS 时的应用关系较小。硝酸甘油抑制血小板凝聚，在实验模型中，还能减少血小板对血栓的沉积。此作用甚至在对该药血流动力学效应发生耐受后似仍存在。

不稳定型心绞痛病人治疗常用硝酸甘油静脉输注，防止再发。常用始量为 10 μg/min，再以 10 μg/min 幅度逐渐增量，直至症状控制或有不良副作用发生。最常见不良反应是头痛、恶心、头晕、低血压和反射性心动过速。

硝酸甘油静脉注射防止不稳定型心绞痛病人的缺血性发作，是从小规模无对照研究中得到启示的。静脉注射硝酸甘油及其他硝酸盐制剂是否能使不稳定型心绞痛病人发生心肌梗死的风险减少，尚未见到有充分力度的研究。

不稳定型心绞痛及非 ST 段抬高的心肌梗死病人住院和给予药物治疗后，心绞痛发作一般都能完全消失。此时硝酸盐静注常即代之以硝酸盐贴敷或口服。

β 受体阻滞剂

虽然 β 受体阻滞剂能控制不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死病人的缺血性发作一事，已被广泛认同，但支持此说的资料，主要来自 20 世纪 80 年代初期的一些未作安慰剂对照的小型试验，而在这段时期，病人尚未常规接受阿司匹林及肝素治疗。总体说来，这些试验表明：β 受体阻滞剂能使入院时尚未服用其中某项药物的病人症状有效减轻。至于 β 受体阻滞剂是否能使心肌梗死的风险减低则尚难断言，因为对不稳定心绞痛病人的试验力度还不足以回答这个问题。

长期治疗时，长效 β 受体阻滞剂优于短效制剂，因为每天只须用药一次。但对 ACS 病人来说，应争取在数小时而不是数日内达到 β 受体阻滞目的。有时是大剂量静注，适量调整至使心率减低，从而取得 β 受体阻滞的。高危病人和入院时心动过速或动脉高压的病人，早期控制心率尤为重要。最好是把心率控制在 50～60 次/分(休息时)。

β 受体阻滞剂对不稳定型心绞痛病人的主要禁忌证是反应性气道病、窦房结功能失常、房室传导阻滞、严重心衰等。大多数慢性阻塞性肺病(COPD)患者都能耐受 β 受体阻滞剂；从理论上说，β_1 受体选择性药物(如美托洛尔〈metoprolol〉或阿替洛尔〈atenolol〉)引发支气管收缩的可能性较小。有些有传导系统疾病的患者，可能须作永久性起搏，部分也是从便于进行长期 β 受体阻滞剂治疗着眼的。不稳定型心绞痛病如有心衰，只要心衰程度较轻且较稳定，也不是 β 受体阻滞剂的禁忌。不能应用 β 受体阻滞剂时，应考虑地尔硫䓬(diltiazem)或维拉帕米(verapamil)。

钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂(calcium channel blockers)增加总体冠状血流量和缺血区血量。地尔硫䓬和维拉帕米使心率减慢，减低后负荷，也使心肌收缩性能减低，心肌需氧量亦减低，故能用来控制缺血症状。据不稳定型心绞痛的几项小规模临床试验，地尔硫䓬或维拉帕米与安慰剂及 β 受体阻滞剂比较，在预防心绞痛再发上，似优于安慰剂而与 β 受体阻滞剂相当。

在无 β 受体阻滞剂的情况下，大多数双氢吡啶钙通道阻滞剂都会使心率反射性增加，这一特征可能

使心肌缺血方面的受益大为逊色。短效制剂硝苯地平吸收快,半衰期短,常使动脉压力和心率突发改变。而在不稳定型心绞痛数量有限的研究中,使用最多的钙通道阻滞剂,就是此剂型的硝苯地平。综言之,这些试验研究强烈证明:不稳定型心绞痛病人在未用β受体阻滞的情况下,应用硝苯地平是有害的,但在取得充分β受体阻滞剂的情况下,则可能有助于心绞痛的控制。在不稳定型心绞痛和心梗后病人试验中,硝苯地平的不利结果是否与长效制剂及新型双氢吡啶类药物如氨氯地平(amlodipine)不同,尚有争议,因为这些药物尚未在这些情况下作过检测和评估。

不稳定型心绞痛病人如对β受体阻滞剂禁忌,选用地尔硫䓬及维拉帕米控制心绞痛即甚合理。有限资料提示二者能使不稳定型心绞痛发作次数减少,但无证据表明能防止心肌梗死的发生。不稳定型心绞痛病人,一般不以地尔硫䓬或维拉帕米与β受体阻滞剂合用,因为这些钙通道阻滞剂对心率和心肌收缩性能的作用,与β受体阻滞剂有累加性。

1980年代初,对无Q波心梗病人的安慰剂对照试验表明:地尔硫䓬能使14日内再梗死风险减低。地尔硫䓬和β受体阻滞剂尚未在这种情况下作过比较,该试验对当前非ST段抬高心梗的处置有何意义,尚未肯定。

复发性或顽固性不稳定型心绞痛

大多数因不稳定型心绞痛而住院的病人,经抗心绞痛治疗后,症状不致再发。但顽固性不稳定型心绞痛病人,发生心肌梗死的风险很高。被列为顽固性不稳定型心绞痛的病人,在强化药物治疗下,症状亦常消失。

真正属于顽固性的不稳定型心绞痛,主动脉内气囊反搏(intra-aortic balloon counterpulsation)能有效预防心肌缺血的发生。这种机械性处置,因能化解收缩早期左室射血阻力而使心肌血流改善,需氧量减低。不稳定型心绞痛病人中,需作主动脉气囊反搏的不到1%,但它还可用于实施冠脉成形术时的高危病人,以增加安全范围。约10%病例可因主动脉内气囊反搏而发生下肢缺血,但取除装置后几皆消失。

冠脉重建

不稳定型心绞痛病人常作冠状动脉旁路搭桥(CABG)术(第71章)及冠脉成形术(第70章),但作为首选术式的血管再建(revascularization)的确切指征和时机,仍有争议。CABG术可使接受者约90%的心绞痛完全消失,多年内症状一般不致再发。能以血管成形术矫治的损害,术后心绞痛几皆缓解,但也有约20%~30%病例,因再度狭窄而常于6月内复发。血管重建能否使不同风险水平的病人寿命延长,防止今后冠心事件的发生,尚未从试验中得到充分明确。

比较血管重建与药物疗法对不稳定型心绞痛疗效的随机试验,最初是距今20多年前完成的。除最新获得的结果外,所有试验结果都很难用于当前的临床抉择,因为药物和治疗性干预的重大进展,已使两种治疗的结局大为改观。

综观CABG术与药物治疗稳定型心绞痛的临床比较试验结果,证明冠脉左主干狭窄及3支变患者,最能受惠于CABG。而对低风险病例如单支受累者,未发现CABG对存活率有何好处。这些结论对不稳定型心绞痛可能也是适用的。

不稳定型心绞痛的冠脉重建,还对"激进"性(aggressive)和"保守性"(conservative)方法作过对比研究。激进方法是早期实施冠脉造影,根据冠脉解剖情况,以冠脉成形术或CABG作血管重建。只有一两处重度狭窄的病人,一般以血管成形术治疗,病变更广泛的,则作CABG。姑息性方法一般只对需由血管重建控制持续性症状的病人和有高风险特征的病人,进行冠脉造影。

虽然早期试验提示,保守方法处置ACS,效果不亚于甚至更优于激进性方法,但是斯堪的纳维亚一项对不稳定型心绞痛病人所作研究则证明:激进方法处置可使6个月死亡率和非致死性心梗发生率明显减低。[10]近来对不稳定型心绞痛或非ST段抬高心梗的病例研究中,随机进入4~48小时内常规插管并"适时"作血管重建的病例,比只在有复发性缺血的客观证据或应激试验异常时作心导管的病例结局更好。[11] ACS的死亡、非致死性心梗及再住院等综合终点,也从19.4%减至15.9%。相对风险减低22%。高风险病人(如肌钙蛋白水平增高的病人)受益程度大,低风险组受惠有限或无。

其他并发症

与ST段抬高的心肌梗死有关的所有并发症,都可见于非ST段抬高的心肌梗死病人,包括心律失常、心衰和机械性并发症等(第69章)。

综合疗法

不稳定型心绞痛的治疗要因人制宜,充分考虑到

该病的具体特征和病人的特定情况。但制定一套工作步骤作为处置框架也是有益的(图68-1)。

不稳定型心绞痛虽是与活动性病原损害相关的急性发作,但病人的动脉粥样硬化则是弥漫性的。冠心病是一种慢性病,常在多年内反复发作。戒烟(第14章)、减低胆固醇(第211章)、控制高血压(第63章)和糖尿病(第242章),以及减低其他危险因素(第67章,第69章)等,从长期来说,重要性至少与针对急性发作时的特定疗法是相等的。不稳定型心绞痛的一次发作,也可以看作是一次机遇,把握这个机遇,就能从二级预防方面改善病人的情况。

预后

不稳定型心绞痛和非ST段抬高心梗的预后可以看作是根据冠脉病变程度和左室功能状况提示的综合预后,加上与病原损害相关的短期风险。后者几乎悉系于心肌梗死及其并发症以及不稳定型心绞痛的复发。症状发生后数小时、数日和首月,风险最高。病后1年,与不稳定型心绞痛相关的风险增高即不复有。有一项不稳定型心绞痛的病例分析中,11%是在出院后1年内发生心肌梗死的,但1年后的心梗年发生率即不到2%。

已发表的不稳定型心绞痛预后,受病人选择与治疗的影响,因此可能产生误导。列入和排除临床试验的条件,可能由于低危或高危病例的清除而使预后失真。如果病例内包括大量症状不典型、无心肌缺血客观证据存在的相对年轻患者,整个队列的预后趋势就会较好。反之,如要求须有心电图改变或肌钙蛋白水平增高的病例才能列入,预后趋势就较差。

自20世纪80年代更规范的药物疗法和血管重建术推出以来,预后已大为改观。据10项不稳定型心绞痛研究,涉及病例总数近2000例(不包括新发及心梗后心绞痛)的综合分析,住院期间死亡率为4%,1年时为7%。40日时心梗率为4.8%,6月时2%。这些发生率主要受复发性缺血的影响,无缺血、缺血和顽固性缺血病例的30日心梗发生率分别为2.3%,7.2%,21.7%。这也是在现代疗法下可能取得的预期结局。

A级论证文献

❶RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. Lancet, 1990, 336: 827 – 830.
不稳定型冠心病患者小剂量阿司匹林治疗期间的心肌梗死和死亡发生率。

❷Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. on behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Reccurent Events) Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation, 2003, 107: 966 – 972.
作者等代表CURE(氯吡格雷用于不稳定型心绞痛预防复发事件)研究组提出的报告:分析急性冠脉综合征病人应用氯吡格雷的早期和晚期效应。

❸RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Circulation, 1997, 96: 1445 – 1453.
不稳定型心绞痛及急性心肌梗死病人以替罗非班阻断血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体对从事冠脉成形术时心脏不良事件的预防作用。

❹Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med, 2001, 144: 1888 – 1894.
作者等为TARGET研究组提出的报告:两种血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班与阿昔单抗预防永久性冠脉再通有关的缺血性事件的比较。

❺Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: A meta-analysis. JAMA, 1990, 276: 811 – 815.
阿司匹林外加用肝素,减少不稳定性心绞痛病人的心肌梗死和死亡发生率(荟萃分析)。

❻Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention. JAMA, 2003, 289: 331 – 342.
低分子量肝素在急性冠脉综合征和经皮冠脉介入治疗时的应用。

❼Antman E, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) study. Circulation 1999; 100: 1593 – 1601.

依诺肝素防止不稳定型心绞痛或无Q波心肌梗死时的死亡和心肌缺血事件,本文是心肌梗死溶栓治疗(TITI)研究结果的报告。

❽Frasemin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC Ⅱ) Investigators. Long-term low-molecular mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC Ⅱ prospective randomized multicentre study. Lancet, 1999, 354: 701 – 707.
低分子量肝素在不稳定型冠心病中的长期应用,本文是多中心协作的前瞻性试验报告。

❾Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. JAMA, 2001, 265: 1711 – 1718.
阿托伐他汀在急性冠脉综合征中早期复发性缺血事件时的应用(多中心协作的随机对照试验报告)。

❿Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: Two-year follow-up of the FRISC-Ⅱ invasive study. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 1902 – 1914.
不稳定型冠心病早期介入性处置的2年随访报道。

⓫Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. for the TACTICS—invasive and conservative strategies in patients with unsteble coronary syndromes treated with the glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitor tirofiban. E Engl J Med, 2001, 344: 1879 – 1887.
以糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班治疗的不稳定型冠脉综合征病人介入和姑息性处置对策。

推荐阅读

Boersma F, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002; 359: 189 – 198.
血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂在急性冠脉综合征中的应用,作者等对所有重大临床随机试验所作荟萃分析表明:此举能使未安排早期血管重建的急性冠脉综合征病人的死亡和心肌梗死发生率减低。

Braunwald F, Antman FM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Summary article. Circulation, 2002, 106: 1893 – 1900.
美国血管学会和美国心脏学会为不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死的处理提出的最新指导方针。

Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. Randomized Intervention Trial of unstable angina. Lancet, 2002, 360: 743 – 751.
有关不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死病人应积极干预还是姑息对待的随机试验,指出积极干预更为可取,主要是由于它能使顽固性即严重心绞痛的发生减半。

Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation, 2001, 104: 365 – 372.
有关急性冠脉综合征发生机制的最新认识。

Mahoney EM, Jurkovitz CT, Chu H, et al. Cost and cost-effectiveness of an early invasive vs conservative strategy for the treatment of unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA, 2002, 288: 1851 – 1858.
分析早期介入性或姑息性处置治疗不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死的费用与成本效益,估计介入性处置每增加1年寿命约需支付13 000美元。

(王贤才 译;王小磊,严丽洁 校)

第 69 章

ST 段抬高的心肌梗死和心肌梗死并发症

Jeffrey L. Anderson

定义

心肌梗死(myocardial infarction)的概念是心肌缺血所致坏死。临床实践中,心肌梗死(MI)能通过临床、心电图、生化、放射和病理等法作出诊断和评估。检测技术的进步,现在能发现的心肌坏死量,比过去可能发现的坏死量要小得多(如通过肌钙蛋白测定),因此需要对 MI 重新定义。考虑到这些发展,MI 现在应从大小、引发情况和发生时间进行界定。本章将着重讨论心电图上有 ST 段抬高的 MI。这类 MI 的特征是深重("透壁性"〈transmural〉)急性心肌缺血,累及较大区域的心肌。内在病因几皆为区域性心肌血流的完全中断(由于冠状动脉闭塞常为动脉粥样硬化所致)(第 66 章)。这种临床综合征须与非 ST 段抬高的 MI 区别,后者冠状血流受阻不是完全性的,因此急性期治疗也不相同(第 68 章)。

发病率和影响

美国和其他发达国家中,心血管病几占所有死亡病因之半,在发展中国家,约占 1/4(第 47 章)。到 2020 年,预计全世界每 3 例死亡中,即有 1 例死于心血管病。美国每年死于心血管病的人数约在 100 万,约占所有死亡病因的 40%。估计每年约 110 万美国人发生致死或非致死性急性 MI。冠心病(coronary heart disease)是心血管病的主要死因,约 40 万以此丧生。死于冠心病者中,约半数(每年 25 万)直接与 MI 有关,这些与急性 MI 有关的死亡中,至少半数是症状出现 1 小时内、尚未送达医院急诊室时病故的。

美国每年因胸痛及相关症状而来急诊室检查的人数在 500 万以上,因急性冠状动脉综合征而住院的人数几达 150 万(第 46 章)。根据 ST 段抬高及新发左束支传导阻滞(LBBB),可对须立即考虑血管再通疗法的急性 MI 与其他急性冠脉综合征(非 ST 段抬高 MI 和不稳定型心绞痛)作出鉴别(第 68 章)。人口统计、生活方式和药物疗法的改变,已使 ST 段抬高 MI 约占所有急性 MI 的 55%,但到 1999 年已降至 37%。ST 段抬高 MI 病人的院内(不是出院后)死亡率高于非 ST 段抬高 MI,也是群体死亡率的重要组成。

病理生理和病理

冠状动脉闭塞引起急性 MI,是美国医生 James Herrick 1912 年提出的。与此同时,Obrastzow 和 Straschesko 的《急性冠状动脉血栓形成》也在俄国文献上发表。但是完全认识血栓形成作为急性 MI 的机制,到 1980 年代才得到公认。DeWood 及其同事在急性 MI 最初数小时内通过冠脉造影发现在症状出现 4 小时内,87% 病例都有冠脉闭塞。在急性冠脉搭桥术中已证实闭塞性质是血栓形成。

冠脉闭塞和再通的狗模型中,血管闭塞 15 分钟内心肌细胞就开始死亡,并以波阵面(wavefront)从心内膜向心外膜迅速推进。3~6 小时内解除闭塞,部分心肌可望幸免,获救程度与缺血时间反相关,并以反波阵面从心外膜向心内膜推进。心肌坏死程度,还受代谢需要和侧支血流供应改变的影响。过去 20 年来的大量研究,已明确冠脉再通对人类急性 MI 的意义及其限制性。血管再通疗法和辅助性内科治疗的进步,已使 ST 段抬高的急性 MI 30 日死亡率不断减低(从约 30% 减至 5% ~10%)。

近 20 年来病理、血管造影和毛细血管镜等方面的观察,已使对冠状动脉血栓形成的病理生理基础方面的认识更为提高。易损性动脉粥样便硬化斑块的侵蚀、开裂或破溃,已被确定为冠状动脉血栓性闭塞的始发机制,引起斑块内出血、冠脉痉挛和管腔内闭

塞性血栓形成(第66章)。

进一步研究还证明:斑块侵蚀或破裂,最易发生在充脂斑块,内膜帽盖因内部胶原酶(金属蛋白酶)作用(主要来自巨噬细胞)而被削弱。这些巨噬细胞是血中单核细胞回应炎症介质和黏附分子作用而被征集到斑块来的。

由于斑块破裂,血流成分即接触到具有高度成血栓性的脂质、组织因子和含胶原的斑块核心与基质。血小板黏附并被激活和凝聚;分泌缩血管性和成血栓介质;血管发生痉挛;凝血酶生成,形成纤维蛋白;进而产生富含血小板和纤维蛋白的血栓,而使管腔部分或完全封闭。冠状血流闭塞时,心电图上即可出现ST段抬高(ST段抬高MI)。部分闭塞、有充分侧支循环情况下的闭塞及远端冠状动脉栓塞,引起不稳定型心绞痛或非ST段抬高MI(第68章)。心肌灌注受阻所致缺血,可致心肌细胞损伤或死亡、心室功能失常及心律失常。

虽然绝大多数MI都是动脉硬化引起的,个别病例亦可由于冠脉栓子楔入、原位血栓形成、血管炎、原发性血管痉挛、浸润或变性类病变、主动脉病变、先天性冠脉反常及外伤等原因而使冠脉完全封闭(表69-1)。

临床表现

诊断急性MI传统上是根据缺血性胸部不适、心电图改变和血清心肌标志物水平增高3大特征。3项中至少须有两项,才会考虑有急性MI存在。由于血清心肌标志物(如肌钙蛋白I或T)敏感性和特异性的提高,在具有提示急性MI临床和心电图征象的病例诊断中,已成为主要确诊依据。

病史

缺血性胸部不适是大多数急性MI病人最突出的临床症状(表46-1)。不适的特征表现在性质、部位、持续时间、放散以及引发和缓解因素等方面。急性MI时的不适性质与心绞痛(angina pectoris)相似,但更严重。常为沉重感、压迫样、挤压样、钳夹样、绞榨样、捆束样或烧灼样,但很少是锐痛,一般也不会是戳痛(第46章,第67章)。

典型缺血性疼痛主要部位多在胸骨后,但也可能在左胸骨旁、左心前区或越过前胸(第46章)。有时不适主要位于颈前区、颌部或上腹部。一般都较弥散,高度局限性疼痛(可用手指指出的)很少是心绞痛或急性MI。放散的最典型特征是到左臂,但亦可放散至右臂或两臂。还可放散至肩、颈、颌、齿、上腹和肩胛间等处。但颌以上和脐以下部位不适,不是急性MI的典型部位。伴随症状常有恶心呕吐、出汗、软弱、呼吸困难、不安、恐惧等。

急性MI的疼痛持续时间比心绞痛长(一般20分钟至数小时),不因休息或硝酸甘油而缓解。急性MI的发生一般与运动无关,没有明显的引发因素。虽然如此,急性MI在体力劳累或情绪激动期间和数小时内开始的,也比偶发性要多。

估计至少约20%急性MI是无痛性(隐匿性)或不典型(未被发现)。老年病人和糖尿病者更易发生无痛性或非典型MI,在这些病人中多达1/3~1/2。由于老人和糖尿病者的预后更差,故须提高诊断警惕。这些病人的急性MI可能以突发呼吸困难(可发展为肺水肿)、软弱、头昏、恶心、呕吐等出现。精神错乱、突发性意识改变、新发心律失常、原因不明性血

表69-1

除冠状动脉硬化外其他可能引起急性心肌梗死的情况

冠状动脉栓子	病因如主动脉瓣、二尖瓣损害,左房、左室血栓,人造瓣膜,脂栓,心内肿瘤,感染性心内膜炎
血栓性冠状动脉病变	可见于口服避孕剂,镰状细胞贫血及其他血红蛋白病,真性红细胞增多,血小板增多,血栓性血小板减少性紫癜,弥散性血管内凝血,抗凝血酶Ⅲ缺乏及其他高凝状态,巨球蛋白血症及其他高黏滞状态,多发性骨髓瘤,白血病,疟疾,以及纤溶酶原活化障碍或抑制过度所致纤溶系统关闭
冠状动脉痉挛	可能与变异型心绞痛、停用硝酸盐、可卡因或苯丙胺滥用、冠脉“正常”的心绞痛等有关
浸润性和变性类冠状血管病	可能由于淀粉样变性,结缔组织病(如弹性假黄瘤),脂类贮存病和黏多糖病,同型半胱氨酸病,糖尿病,胶原血管病,肌营养不良,Friedreich共济失调
冠状动脉口闭塞	可见于夹层主动脉瘤,梅毒性主动脉炎,主动脉瓣狭窄,强直性脊椎炎综合征
先天性冠状动脉反常	包括Bland-White-Garland综合征时的左冠状动脉反常由肺动脉发出,左冠状动脉由Valsalva前窦发出,冠状动静脉瘘或动脉瘤,心肌桥(缘于继发性血管变性)
外伤	伴有和引起冠状动脉夹层形成,撕裂或血栓形成(外伤所致内皮损伤如血管成形术时);辐射;心挫伤
心肌需氧量超过供氧量	见于主动脉瓣狭窄,主动脉瓣关闭不全,高血压合并重度左室肥大,嗜铬细胞瘤,甲状腺毒症,正铁血红蛋白血症,一氧化碳中毒,休克,高黏综合征

压下降等，也是可能见到的不常见表现。缺血性胸痛的鉴别诊断还应包括胃肠病（如反流性食管炎，第136章）、肋骨痛（如肋骨肋软骨炎）、焦虑或惊恐发作、胸膜炎或肺栓塞（第94章）、急性主动脉夹层形成（第75章，表46-2）等。

查体

急性MI没有可资诊断的特异体征，体检时可能完全正常或只能见到一些非特异性改变。仔细搜索，常能发现S_4奔马律。初期血压常增高，但也可正常或减低。前壁MI可伴有交感活性亢进征象（心动过速、高血压等），而下壁MI则以副交感活性亢进（心动过缓、低血压等）居多。

检查最好着眼于心功能的总体评估。要充分注意生命体征和末梢灌注情况。注意有无左、右心衰病征（如S_3奔马律，肺充血，颈静脉压增高等），注意检查心律失常和机械性并发症（如新杂音）。如有灌注不足征象，确定主要病因（如血容量不足、右心或左心衰竭）并予矫治至关重要。

诊断检查

心电图

最初记录的心电图，对所有发生急性ST段抬高MI病人来说，虽非绝对特异也不是绝对敏感，但在初步分析、归类和处理上，仍起到极为重要的作用（第46章，图69-1）。如有相关临床背景，心电图上出现区域性ST段抬高图形，即可提示冠状动脉闭塞，冠状动脉明显缺血，患者应立即住院，并分发到冠心病监护病房（coronary care unit，CCU）。如无禁忌，应紧急实施血管再通（recanalization）治疗（溶栓或一期血管成形术）。与缺血性胸部不适相关的其他心电图表现（ST段压低、T波倒置、非特异性改变，正常心电图）符合急性冠脉综合征（非ST段抬高MI或不稳定型心绞痛），也应区别对待，并予相应治疗（第68章）。

心电图演变

系列心电图描记，能提高它对急性MI诊断的敏感性和特异性，有助于治疗转归的评估。如有典型ST段抬高持续数小时，继以数小时至数日的T波倒置和Q波，则急性MI诊断当可肯定。急性ST段抬高MI时，心电图改变有以下3个互有重合的演变阶段：(1)超急性或急性早期；(2)急性演化期；(3)慢性（稳定）期。

急性早期

这是最早期，始于起病数分钟内，持续和演化约经数小时。损伤区T波振幅增大、增宽（超急性期波型），ST段的演变是由下凹至平直至向上凸起（急性

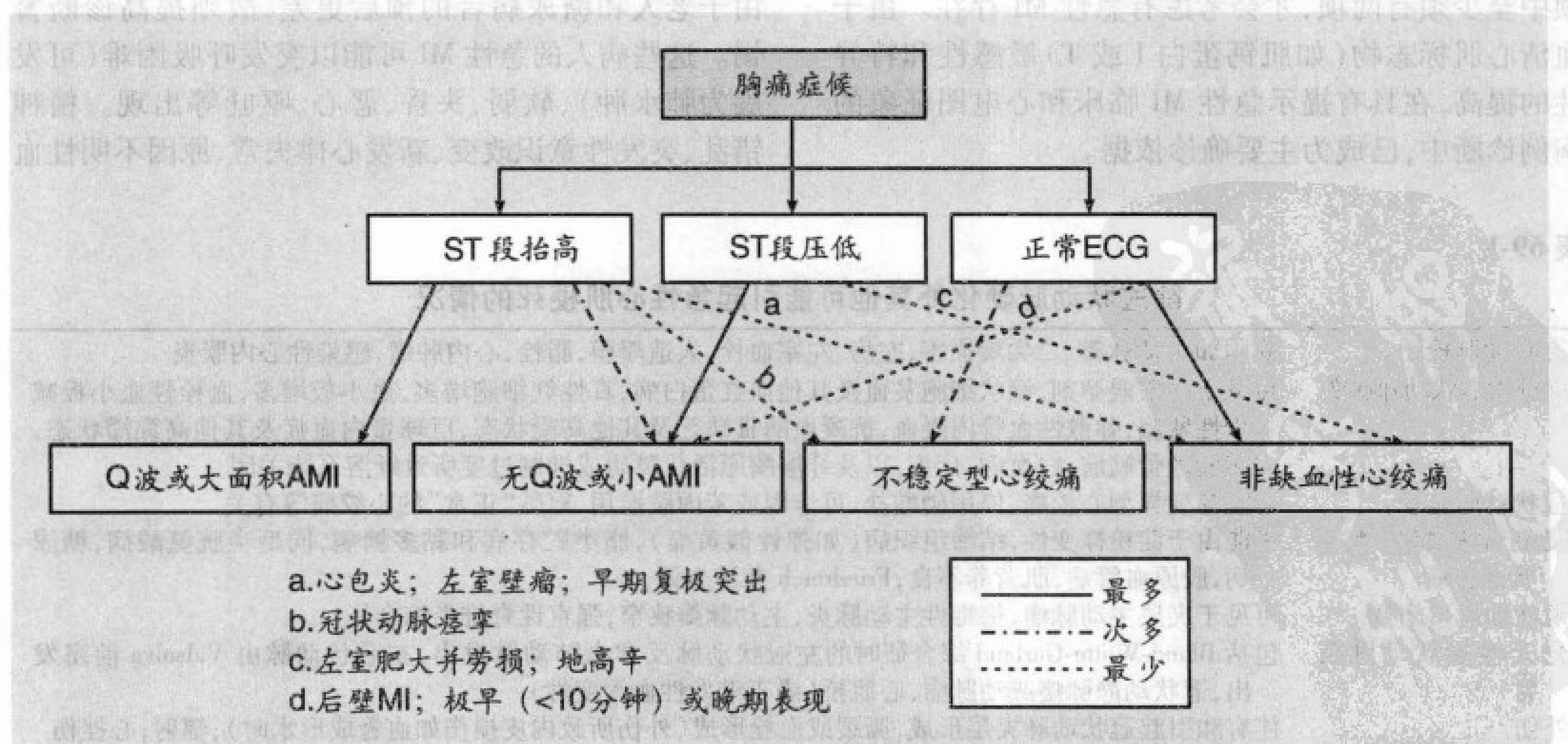


图69-1 胸痛的心电图分析。线形表示最终诊断的相对频率。（AMI=急性心肌梗死；ECG=心电图。）

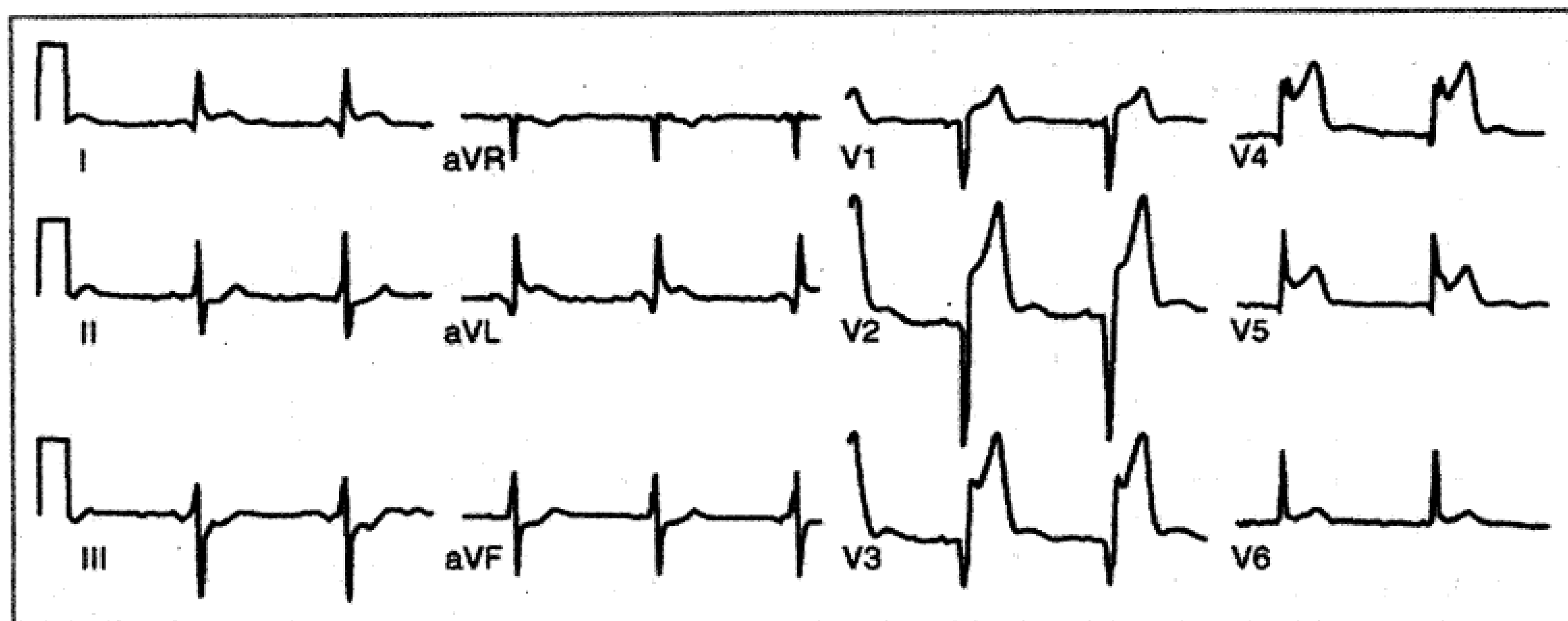


图 69-2 急性前壁心肌梗死的心电图。注意 I、aVL 和 $V_1 \sim V_6$ 中 ST 抬高，$V_1 \sim V_4$ 可见 Q 波。(Thomas Evans 医师惠赠)

期波型)。急性损伤期的 ST-T 波弯曲改变突出时可呈墓碑形(图 69-2)。与 ST 段抬高导联相对的导联，ST 段压低，即所谓"对应性改变"(reciprocal changes)，提示损伤面积较大，预后不良，但做血管再通治疗，受益也更大。

其他病因性 ST 段抬高也应考虑和排查，主要如心包炎(第 74 章)，左室肥大和 J 点抬高，还可能是复极早期的正常变异(第 50 章)。心包炎(或心包心肌炎〈perimyocarditis〉)尤须关注，因为它的临床表现可能类似 MI，但却无需溶栓疗法，甚至可能有害。

急性演变期

此期 ST 段抬高开始恢复，而在 ST 段抬高的导联 T 波开始倒置，病理性 Q 或 QS 波充分发展(时间 > 0.03秒或深达 R 波振幅 30% 以上)。

慢性期

ST 段抬高的恢复变异极大。下壁 MI 一般在 2 周内完全恢复，但前壁 MI 后恢复可能较慢。持续性 ST 段抬高常见于前壁大面积 MI，提示大面积心肌运动失能(akinesis)、运动障碍(dyskinesis)或室壁瘤(ventricular aneurysm)。对称性 T 波倒置，可能经历数周至数月恢复，亦可无限期持续存在。因此在有 T 波倒置情况下的 MI 经历时间常被称为"不定"型。前壁 MI 后 Q 波常不消失，但下壁 MI 后 Q 波常能消失。

早期血管再通治疗，能加速心电图演变的时间过程，数分钟至数小时即可由急性过渡到慢性波形，而不是数日至数周。ST 段迅速回归，T 波倒置和 R 波消失出现早，Q 波未必发生、发展，消失亦偶见。实际上，1 ~ 2 小时内 ST 段未恢复 50% ~ 70% 以上，即提示溶栓疗法的失败，可能急需血管造影以安排"救援性血管成形术"(rescue angioplasty)。

真性后壁心肌梗死和左旋支波型

"真性后壁"心肌梗死(true posterior MI)时 V_1 至 V_{2-4} 出现镜像型损伤改变。急性期表现为 ST 段压低而不是 ST 段抬高。演化和慢性期为 R 波振幅增高增宽而无 Q 波出现。正确识别真性后壁急性 MI，可以早期实施血管再通疗法。其他可使前间壁上行电力突出的原因还有左室肥大、心室预激变异(Wolff-Parkinson-White 综合征，第 59 章)和 R 波恢复和正常变异等。如果这些改变是新出现的，或有下壁 MI 的急性或演化中改变，诊断即可成立。

冠状动脉左旋支闭塞(特别是非主支时)，常无有诊断意义的 ST 段抬高，故更难识别并作适当分类和处理。扩充心电图以测定左后导联 $V_7 \sim V_9$，可以提高对左旋支相关的后壁损伤图形的识别，特异性极佳(第 50 章)。

右室梗死

约 30% 病例是右冠状动脉锐缘支前的近端狭窄，引起右室和下壁 MI。由于在有右室梗死的情况下，下壁急性 MI 的预后和治疗即有不同，因此诊断十分重要。右心前导联有助于诊断，下壁急性MI时

表 69-2

急性心肌梗死时血清标志物特征

标志物	出现时间	持续时间	敏感性		特异性	说明
			6h	12h		
肌钙蛋白 I	2~6 h	5~10 d	~75%	90%~100%	~98%	一般视为首选项目
肌钙蛋白 T	2~6 h	5~14 d	~80%	95%~100%	~95%	首选项目，特异性逊于肌钙蛋白 I（肾功能障碍时增高）
CK-MB	3~6 h	2~4 d	~65%	95%	~95%	肌钙蛋白增高，心绞痛再发时首选项目
MB2 同工型	2~6 h	1~2 d	~95%	98%~100%	~95%	未广泛应用
肌红蛋白	1~2 h	>1 d	~85%	~90%	~80%	AMI 时肌钙蛋白/CK-MB 之外加用此项，敏感性稍增高，但因特异性不高应用不多

仿 Martin E. ST-Elevation/Q-Wave Myocardial Infarction. In Best Practice of Medicine Praxis Press, 2001; Adams JE Ⅲ, Abendschein DR, Jaffe AS; Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation, 1993, 88: 750－763.
AMI＝急性心肌梗死；CK＝肌酸激酶。

应常规做此检查（第 50 章）。V_{4R}～V_{6R}中 1 个以上导联出现急性 ST 段抬高至少 1 mm（0.1 mV），诊断急性右室损伤，敏感性和特异性都高（>90%），Q/QS 波则能有效鉴定右室梗死。

束支传导阻滞时的诊断

疑为急性 MI 的病人，如有左束支传导阻滞（LBBB），常使 ST 改变受到掩盖。如临床表现（和实验室检查）提示急性 MI，而有新的（或估计为新的）LBBB 型改变，则死亡率甚高，这类病例从血管再通疗法受惠甚大，应像 ST 段抬高 MI 病例一样归类处置。有些心电图改变虽不很敏感，但如有 LBBB，亦可提示急性 MI，主要如：I，aVL，V_5，V_6 导联中有两个导联出现 Q 波；V_1～V_4 中 R 波缩小；QRS 复波为正波的导联中 ST 段抬高 >1 mm；V_1，V_2 或 V_3 导联中 ST 段压低 >1 mm；QRS 复波为负时 ST 段抬高 >5 mm。右束支传导阻滞（RBBB）一般不会掩盖典型 ST-T 波及 Q 波改变，但极少数孤立性真性后壁急性 MI 例外，可以 R 波高耸、直立和 ST 段压低的特征出现。

血清心肌标志物

血清心肌标志物敏感性和特异性的不断增高，已被认为是检查心肌坏死的“金标准”（gold standard），但是由于症状发生后须待 1～12 小时，才能检出和诊断，因此即使标志物检测阳性，也会造成迟延，只能根据临床病史和最初的心电图改变，作出血管再通疗法的紧急决策（第 46 章，图 69-1）。

可用于急性 MI 的血清心肌标志物是发生坏死的心肌细胞释出的大分子物质（蛋白）。临床上理想标志物是正常情况下血清无此物出现，急性 MI 时迅速明显增高，其他损伤组织不会释出此物。肌钙蛋白（troponin）I 和 T，是近年来提出的最佳标志物，但肌酸激酶（CK）及其 MB 同工酶仍甚实用。肌红蛋白（myoglobin）和 CK 同工型在分子量、初现和高峰浓度及循环中持续时间、急性 MI 时的增长形式等方面，也都很有特色（表 69-2）。

肌钙蛋白 I 和 T

心脏产生的肌钙蛋白 I（cTnI）和肌钙蛋白 T（cTnT）是肌节（sarcomere）蛋白，氨基酸序列不同于横纹肌同工型。正常情况下，血中无 cTnI 和 cTnT，即使是小量急性 MI，肌钙蛋白亦可比测定下限增长 20 倍以上，持续数日。故常规 CK 和 CK-MB 测定已逐渐为肌钙蛋白所取代，因为在有横纹肌及其他能释出 CK 和（较小程度上）CK-MB 的脏器损伤下，肌钙蛋白测定特异性更高，在心肌细微损伤时也更敏感。

急性 MI 发生后，通常肌钙蛋白初查在 2～4 小时即可出现，8～12 小时敏感性最高，高峰在 10～24 小时，持续 5～14 日。由于持续时间长，因此已取代乳酸脱氢酶（LDH）和 LDH 同工酶，用于症状发生后晚期（>1～2 日）就诊的急性 MI 的诊断。但是这种持续性也能掩盖复发性 MI 的诊断，对这类病例仍以清除较快的标志物（即 CK-MB）更为实用。cTnI 和 cTnT 的临床应用似大致相当。但肾衰竭时 cTnT 似比 cTnI 更易发生假阳性增高。虽然通过医疗定点服务计划①肌钙蛋白检查能加速急性 MI 的诊断，但在症状发生的最初数小时血清心肌标志物测定常为阴性。

①point-of-service（POS），美国管理型保健运作方式之一，这些方式主要是发展了一系列行之有效的费用控制措施。

——校者

CK,CK-MB,CK 同工型

在 cTnI 和 cTnT 推出前,CK 和 CK-MB 作为常规心肌标志物测定已有多年。由于横纹肌中亦有 CK,而轻微横纹肌损伤(如肌肉注射)亦可使其水平增高,使得它对急性 MI 的特异性受到限制。CK 的 MB 同工酶虽浓度比总 CK 低,但对心脏损伤的特异性则高出很多(但也不是完全如此)。CK-MB 量与 CK 总活力之比,可使它对急性 MI 诊断的特异性大为提高,而敏感性减低则很有限。在利用比值进行诊断时,可能面对一个问题:即 CK 总活力明显增高(横纹肌损伤时,包括长期心脏复苏等情况),CK-MB 从单位来说也是增高的,但比值并未增高。另一可能会使医生感到困惑的问题是:CK 总活力仍在正常范围内,但比值则已增高。在评估急性 MI 的诊断、时间、范围大小和治疗效验时,系列测定 CK 和 CK-MB,比一次性测定意义更大。急性 MI 发生 3 ~4 小时内,CK-MB 增加,8 ~12小时内敏感性最高,峰值在 12 ~24 小时,2 ~4 日恢复正常。

释出的 CK/CK-MB 蛋白总量,与梗死大小相关,高峰浓度(如 CK/CK-MB)一般也是如此,但程度较差。早期再灌注可使峰值更高也更早出现,但整个过程的总体综合浓度(integrated concentration)则是相似或较小的(符合心肌获救)。CK-MB 峰值出现时间,还能反映血管再通疗法的成功(峰值出现在 10 ~18 小时)和失败(峰值 18 ~30 小时)。

CK-MB 的心肌型(MB-同工型,即 CK-MB2)经羧肽酶作用发生的饰变(终末赖氨酸分解),产生 MB 循环型(CK-MB1)。急性 MI 时,这两种形式的同工酶正常比例关系受到破坏,CK-MB2 相对增多。急性 MI 症状发生后 2 小时,CK-MB2 与 CK-MB1 之比即可 >1.5,敏感性和特异性都高,并提前 4 ~6 小时。但是电泳测定操作复杂,因此这项检查尚未广泛应用,而肌钙蛋白测定是较易进行的。

所有疑为急性 MI 病例,在一定时间内对心脏特异性肌钙蛋白和 CK/CK-MB 都未反复测定,在成本效益上似非所值,但 CK/CK-MB 在某些情况下仍不失为一实用检测项目,如在临床情况困惑的情况下肌钙蛋白水平增高时用以证实诊断,为胸痛复发病人追查再梗死的可能,以及在特定情况下,对非介入性冠脉再通疗法是否成功进行评估(利用到达峰值时间)等。

肌红蛋白及其他非特异性标志物

肌红蛋白是释出和清除最快的血清心肌标志物。急性 MI 发生后 1 ~2 小时内即可检出。但因横纹肌中此物含量亦丰,故特异性较差。也是由于这一原因,临床不常应用。LDH、天冬氨酸血清转氨酶(AST,前称 SGOT)和肌球蛋白轻链等测定皆不再推荐,因为特异性和敏感性都不如 cTnI、cTnT 和 CK-MB。

其他实验室检查

入院时,常规检查全血细胞计数,血小板计数,常规血液化学,血脂分析,凝血功能(凝血酶原时间、部分凝血激酶时间)等,甚为实用。有助于对共存病变和预后的评估,对治疗亦有引导作用。在启动抗血小板、抗凝血酶和溶栓治疗或冠脉造影(冠脉成形)术前,可由血液学等检查取得实用的基础数据。心肌损伤能引起多形核细胞增多,常使白细胞数增至 12 000 ~15 000/μL,数小时内即可出现,2 ~4 日达到高峰。代谢方面的检查有助于对电解质、肾功能的矫治。入院次晨应测定空腹血脂,决定是否应作降脂治疗(即低密度脂蛋白〈LDL〉>100 ~130 mg/L 时给予他汀类药物治疗,第 211 章)。除非疑有 CO_2 潴留,指端血氧定量已足以调整氧气治疗的需要。系统性急性期炎症标志物(如 C 反应蛋白,血沉等)急性 MI 时亦增加,但常规测定是否必要,尚待证明。

影像检查

急性 MI 住院时,胸片是唯一要求常规留取的。虽然胸片常属正常,但发现肺静脉充血、心脏扩大或纵隔增宽,对诊断和处理仍有重要帮助。剧烈"撕裂性"胸痛和背痛的病人,如伴有纵隔增宽,即应想到主动脉夹层动脉瘤问题(第 75 章)。这样的病例在取得主动脉的确诊性影像检查前,溶栓疗法即不可行。其他非介入性影像检查如超声心动图(第 51 章)、心脏核扫描(第 52 章)等,可用于临床特定问题的评估,包括疑有急性 MI 并发症时。冠脉造影(第 54 章)可作为急性 MI 干预对策的组成部分而紧急施行,或以后用于高危病人药物治疗时的风险评估。

超声心动图

二维经胸超声心动图及彩流多普勒成像是入院时和住院早期最常应用的非介入性检查(第 51 章)。超声心动图能对心脏整体和局部功能作出评估,检查急性 MI 的可疑并发症。超声心动图对区域性室壁运动功能的检查,敏感性和特异性都高(>90%),但

改变是新发还是陈旧性的，需由临床或心电图作出鉴别。超声心动图能协助确定与低血压有关的循环衰竭病因（相对性血容量不足，左室衰竭，右室衰竭，急性 MI 的机械性并发症等）。超声心动图还能对心包炎、心包心肌炎与急性 MI 作出鉴别。检查新杂音和其他疑为急性 MI 的机械性并发症（乳头肌功能失常或破裂，急性室间隔缺损，左室游离壁破裂并压塞或假室壁瘤形成），应作多普勒超声心动图检查。在急性 MI 病程的较后期，超声心动图还可用来评估冠脉再通疗法后，遭受重击的心肌恢复程度；残留心功能失常的程度；血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂及其他疗法治疗心衰的指征，以及左室壁瘤和附壁血栓（需口服抗凝剂）之有无等。

核素及其他影像检查

放射性核素锝操作复杂而费时，急症情况时一般很难应用，更多是在出院前或出院后用于强化运动或药物应激试验的风险评估（第 52 章）。铊-201 和锝-99m-色他米拜（sestamibi）单用或合用（双重同位素成像），是目前最常用的“冷斑”示踪剂，检测心肌灌注和生机及梗死区大小。利用梗死对示踪剂的贪嗜性，确定近期心肌梗死部位和大小，但 ST 段抬高 MI 很少需此检查。CT（第 52 章）和 MRI（第 53 章）可用于疑为主动脉夹层动脉瘤的检查，结合正电子发射体层摄影（PET），还可在精心选择下用于心肌生机评估等科研目的。

治疗

检查和处理

住院前

与急性 MI 有关的死亡，半数以上发生在症状出现后 1 小时内，病人尚未送达医院急诊室前。这些死亡大多是与缺血相关的心室颤动（VF）所致，而这是能由除颤（defibrillation）转复的（第 60 章，第 61 章）。旁观者或快速反应救援人员以现场体外自动除颤器（on-site automatic external defibrillator）迅速除颤，可使 60% 患者得到复苏。不仅如此，病后第 1 小时也是通过血管再通疗法，抢救心肌生机的最佳时机。因此来院前处理的 3 项目标是：(1) 及时识别症状，寻求医疗帮助；(2) 安排紧急医疗系统，进行心脏监护、除颤与复苏、紧急药物治疗（如硝酸甘油，利多卡因，阿托品）；(3) 把病人迅速转到适当医疗单位，该单位应有从事冠心病治疗的专业医护人员，能进行包括血管再通（溶栓或一期血管成形术）等内容的治疗。

取得血管再通治疗的最大时间延搁，就是病人电话求助迟延。有关这方面的公众教育，仍未尽如人意，应设法改进。由流动医院和急诊科室协作系统中

表 69-3

急性心肌梗死的血流动力学情况

	血压（相对）	典型体征	心指数 [L/(min·m²)]	PA 楔压 (mmHg)	处置建议
正常	正常	+/- S_4	>2.5	≤12	无需
动力亢进	正常或增高	焦虑	>3	<12	止痛，抗焦虑；β 受体阻滞剂；控制 SBP < 140 mmHg
血容量不足	低	干燥	≤2.7	≤9	补液维持正常血压。如因未发现 LV 衰竭而有低血压，可能发生肺水肿
轻度 LV 衰竭	低至高	啰音，+/- S_3	2.0~2.5	>15	利尿；硝酸盐，ACE 抑制剂；考虑小剂量 β 受体阻滞剂
重度 LV 衰竭	低至正常	以上 + S_3，+/- JVP↑，+/- 浮肿	<2.0	>20	利尿；硝酸盐；小剂量 ACE 抑制剂；勿用 β 受体阻滞剂。考虑正性肌力剂；紧急血管再通疗法
心源性休克	极低	以上 + 皮肤冷黏，意识↓，肾功能↓	≤1.5	>25	勿用降压剂；主动脉内气囊泵；如有可能紧急血管再通疗法
RV 梗死	极低	JVP↑，肺野清晰	<2.5	≤12	静脉输液。勿用硝酸盐及降压剂。输液无效可用多巴酚丁胺

仿 Forrester JS, Diamond G, Chatterhee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). N Engl J Med, 1976, 295: 1404-1413.

ACE = 血管紧张素转化酶；JVP = 颈静脉压；LV = 左室；PA = 肺动脉；RV = 右室；SBP = 收缩压。

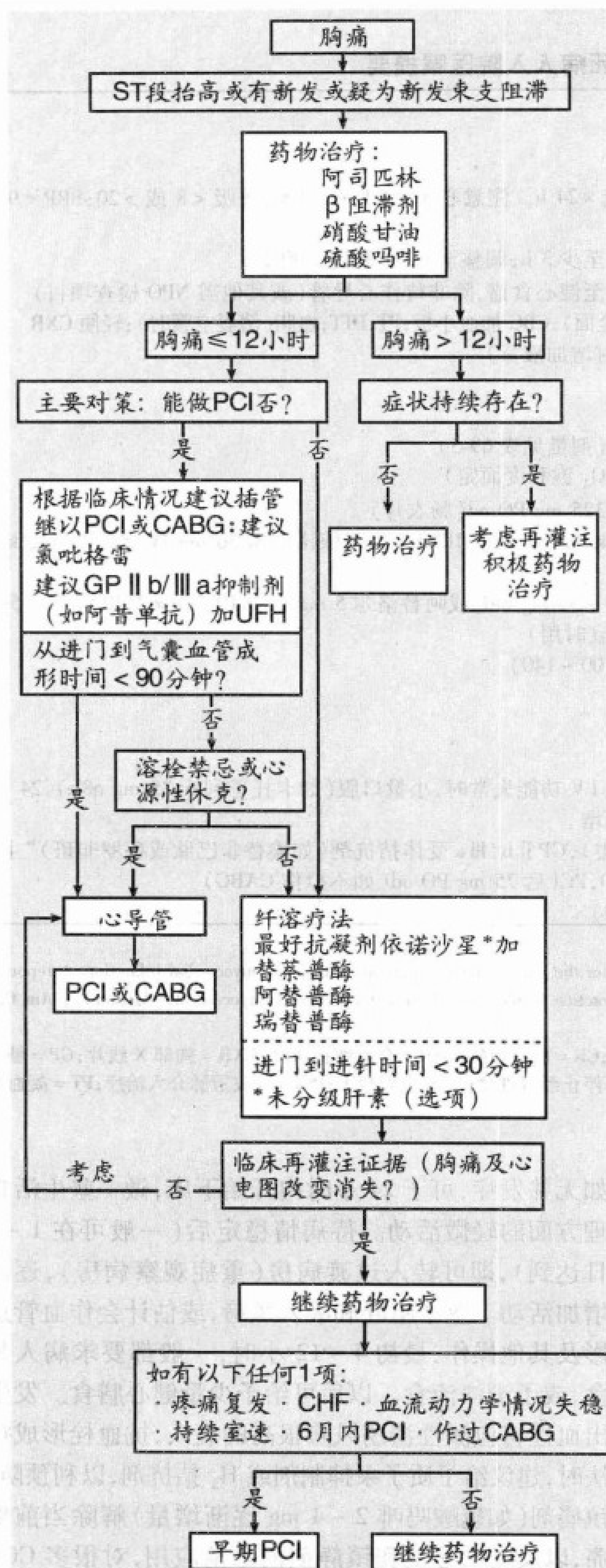


图69-3 ST抬高的急性心肌梗死：利在转归的实用循证处理原则。（最初提出：Kurt Kleinschmidt, M. D., FACEP; Emergency Medicine Reports, November 2000. 最终修订：CTAP Panel "Acute Coronary Syndrome 〈ACS〉 Pharmacotherapeutic Intervention for UA/NSTEMI—An Evidence-Based Review and Outcome-Optimizing Guidelines for ACS Patients with and Without Procedural Coronary Intervention 〈PCI〉."）

经过充分培训的机动人员启动溶栓治疗，已证明是现实可行的。在协作系统中，如运送病人会造成相当大的延误，可考虑在现场立即进行溶栓及其他抗血栓形成疗法，以缩短血管再通时间。

住院期间

急诊科

急诊科的处治目标是迅速鉴定急性心肌缺血患者；并与其他急性冠脉综合征比较，确定为急性ST段抬高的MI(图68-1，图69-1)；确为急性ST段抬高MI病人，立即启动血管再通疗法及其他适当药物疗法；根据病人情况，迅速分层住院(收入CCU，重症观察病房①，观察室)或在门诊治疗(不怀疑心肌缺血的病人)(表68-3)。

胸痛及其他疑为急性冠脉综合征病人的检查评估，是由12导联心电图开始的，但医生可能会首先关注到病史(包括对溶栓疗法的禁忌)，进行目标明确的体检。患者应即开始持续心电图监护，建立静脉输液管道，完成入院血液化验(包括心肌标志物如cTnI或cTnT)。尽快确定病人可能是ST段抬高急性MI，非ST段抬高急性MI，不稳定型心绞痛，还是非心源性胸痛。

考虑为ST抬高的急性MI病人，应选择一种血管再通疗法，如溶栓(应在急诊室立即开始，从进门到进针〈door-to-needle〉时间应在30分钟内)或一期经皮冠脉干预(PCI；病人直接转往心导管检查室，要求从进门到实施血管造影〈door-to-angiography〉时间在60～90分钟内，从进门到实施气囊成形术〈door-to-balloon〉时间在90～120分钟内；图69-3)。

所有病人都应给予阿司匹林，除非已有禁忌(图69-3)。肝素静脉注射对多数病人都是合适的。胸痛病人应予硝酸甘油(舌下)。持续性缺血性疼痛可用吗啡，剂量应精心调整。一般都应启用β受体阻滞剂，特别是有高血压、心动过速和进行性疼痛时。吸氧应足以防止低氧血症的程度(可由指端血氧量计监护)。收缩压最好是控制在100～140 mmHg。血压过高在适量硝酸甘油、β受体阻滞剂和吗啡(止痛)治疗下，一般都能控制。如血压相对较低，可能需停用这些药物，而应根据血流动力学情况采取输液

①Step-down unit，从ICU到普通病房之间的过渡病区，重症监测在此逐渐撤停。属重症观察病房。

——译者

表 69-4

ST 段抬高的急性心肌梗死病人入院医嘱提要

诊断	急性 ST 段抬高性心肌梗死
入院	有遥测设备的 CCU
情况	严重
生命体征	0.5 h 一次,稳定后 q4h 及 prn. 脉搏血氧测定 ×24 h。注意心率 <50 或 >100,呼吸 <8 或 >20;SBP <90 或 >150;O_2 饱和度 <90%
活动	卧床休息 ×12 h,床边便器。鼻管给氧(2 L)至少 3 h;调整至 O_2 饱和度 >90%
膳食	NPO,疼痛消失后清淡流食,视耐受情况渐增至健心食谱,除非待作心导管(或其他需 NPO 检查项目)
实验室检查*	肌钙蛋白或 CK/CK-MB q8h ×3;血生化检查(全面);CBC 加血小板;PT,PTT;血脂(清晨空腹时);轻便 CXR
IV:	D5W 或 NS 保持静脉开启(相对血容量不足时增加液量)
血管再通疗法*	一期冠脉成形术或溶栓(适当时)
	1. 一期血管成形术(最好 1~2 h 内进行)
	2. 替萘普酶,阿替普酶,瑞替普酶,或链激酶(剂量见表 69-5)
药物:	1. 鼻管给 O_2 2 L/min ×3 h,以后遵医嘱(视 O_2 饱和度而定)
	2. 入院时阿司匹林 325 mg 嚼服,以后 162~325 mg PO od(肠衣片)
	3. IV 肝素 60 U/kg(极量 4000 U)后 12 U/(kg·h)(极量 1000/h),或依诺肝素 30 mg IV,以后 1 mg/kg SQ q12h(第一天 SQ 极量 100 mg)
	4. 美托洛尔 5 mg IV q 5 min 至 3×,以后 25~30 mg bid,或阿替洛尔 5 mg IV q 10 min ×2,以后 25~50 mg PO qd(SBP <100,脉搏 <50 及哮喘心衰时用)
	5. 考虑硝酸甘油滴注 ×24~48 h(至使 SBP100~140)
	6. 疼痛时硫酸吗啡 2~4 mg IV prn
	7. 大便软化剂
	8. 必要时抗焦虑或安慰剂
	9. ACE 抑制剂,用于高血压,前壁急性 MI 或 LV 功能失常时,小量口服(如卡托普利 6.25 mg q8h),24 h 内开始,或病情稳定时(SBP >100)剂量渐增
	10. 考虑降脂(LDL >100 mg/dL 时可用他汀类),GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂(如埃替非巴肽或替罗非班)“上游”用于拟作 PCI 时,氯吡格雷 300 mg PO,PCI 后 75 mg PO od(如不拟作 CABG)
	11. 针对血流动力学情况的特定治疗(表 69-3)

* 如在急诊科时未作。

仿 Ryan TJ - Antman EM, Brooks HN, et al. 1999 update. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee of Acute Myocardial Infaction). J Am Coll Cardiol, 1999, 34:890-911.

ACE = 血管紧张素转化酶;CABG = 冠状动脉旁路搭桥;CCU = 冠心监护病房;CK = 肌酸激酶;CBC = 全血细胞计数;CXR = 胸部 X 线片;GP = 糖蛋白;IV = 静脉(注射);LDL = 低密度脂蛋白;LV = 左室;MI = 心肌梗死;NPO = 停止经口进食;NS = 生理盐水;PCI = 经皮冠脉介入治疗;PT = 凝血酶原时间;PTT = 部分凝血激酶时间;SBP = 收缩压;SQ = 皮下(注射)。

或其他相应治疗(表 69-3)。显症性心动过缓和迷走张力过强所致低血压,可用阿托品。如需转入 CCU 或心导管实验室,应尽快促成。

住院初期

急性 MI 病人住院初期的重症监护,已使住院期间死亡率下降 50% 以上。CCU 的主要要求是:(1)持续心电图监护,矫治严重心律失常(即心室颤动的快速除颤);(2)启动或继续冠脉再通疗法,以利心肌再灌注;(3)启动或继续其他紧急药物治疗;(4)诊断和治疗急性 MI 的机械与生理性并发症。一般护理和使病人感到舒适的措施亦不可少。进入 CCU 的医嘱样本见表 69-4。

一般护理包括注意病人活动、膳食、大便、教育、安慰和镇静等内容。最初 12 小时应鼓励卧床休息。如无并发症,可于 24 小时内开始下床,做一些生活自理方面的轻微活动。待病情稳定后(一般可在 1~3 日达到),即可转入过渡病房(重症观察病房),逐渐增加活动。鉴于呕吐和吸入风险,或估计会作血管造影及其他操作,最初 4~12 小时,一般都要求病人禁食,或予清淡流食。以后可给予少量健心膳食。发生出血性胃应激性溃疡风险很高的病人,抗血栓形成疗法时,建议给予质子泵抑制剂或 H_2 拮抗剂,以利预防。镇痛剂(如硫酸吗啡 2~4 mg 逐渐增量)解除当前疼痛,以及抗焦虑剂和镇静剂的酌情应用,对很多 CCU 阶段病人都是有益的。常选用一种苯二氮草类药物。但是镇静剂的应用不能取代医护人员的爱心教育和安慰,解除病人的精神压力,并在行为上有所改善。但常规应用抗焦虑药既无必要,亦不宜推荐。卧床和麻醉剂常引起便秘,应给予大便松软剂和床边便器。

CCU应作心电图持续监护(过渡病房一般也需如此),以及时发现严重心律失常,引导治疗。限制梗死范围的措施(即冠脉再通)和改善血流动力学情况,也有利于心脏电活动的稳定。常规给予抗心律失常疗法(如利多卡因或胺碘酮)则无必要,但对特定心律失常仍应给予治疗(见后文)。

血流动力学检查有助于预后评估和引导治疗(表69-3)。对无肺充血而血压正常的病人,以临床和非介入性方法检查生命体征即可。单是肺静脉充血的病人,一般都可姑息处理。但如循环衰竭原因尚未肯定,或静注疗法尚需依据血流动力学测定(如肺毛细血管楔压和心排出量)进行调控,则介入性监护也是必要的。同样,动脉输注管道也不是所有病人都需要的,溶栓疗法及强烈抗血小板和抗凝血酶疗法后,还可能在此发生局部出血;但对病情不稳定的低血压病人,静脉输液补充或扩充血管内容量仍未收效,则动脉插管就是适宜和实用的了(见"*并发症*"项下)。

住院后期

患者一般在1~3日内,由CCU迁入重症观察病房(SDU),此时心律和血流动力学情况都已稳定。无并发症病人这段住院后期时间一般是2~3日。患者应在持续心电图监护下,不断提高活动水平。药物治疗应由注射改为口服,以利出院后长期服用。

接近出院时,风险分析和功能检查都是评估预后和指导治疗所必需的。功能检查还可延伸到出院初期。应对今后膳食、活动、抽烟及其他危险因素(血脂,高血压等)提供宣传教育。

特异疗法

冠脉再通疗法

缺血、梗死心肌的早期再灌注(early reperfusion)是ST段抬高急性MI观念和实践上的一项重大进展,也是治疗的基本目的。冠脉再通是以溶栓(纤溶)疗法或一期PCI及血管成形术(常安置支架)完成的。作为一期血管再通疗法,二者各有利弊(表69-6,表69-7)。近30年来,由于冠脉再通疗法的广泛应用,已使急性ST段抬高MI 30日死亡率不断下降(由20%~30%减至5%~10%)。

溶栓疗法

上世纪80年代到90年代初,由于发现溶栓疗法能使闭塞的冠状动脉迅速再通,为此进行了大量对照

表69-5

FDA批准的静脉用溶栓药

	SK(链激酶)	APSAC(阿尼普酶)	tPA(阿替普酶)	tPA(瑞替普酶)	TNK-tPA(替萘普酶)
剂量	1.5 MU 30~60 min	30 U 5 min	100 mg 90 min	10 U+10 U,间隔30 min	30~50 mg† 5 s
循环半衰期(min)	≅20	≅100	≅4	≅18	≅20
抗原性	有	有	无	无	无
变态反应	有	有	无	无	无
系统性纤维蛋白原匮乏	重	重	轻~中	中	微
脑出血	≅0.4%	≅0.6%	≅0.7%	≅0.8%	≅0.7%
通畅率(TIMI-2/3)90 min†	≅51%	≅70%	≅73%~84%	≅83%	≅77%~88%
治疗100例中获救数	≅3‡	≅3§	≅4‖	≅4	≅4
每剂费用(美元概数)	300	2100	1800	2200	2200

* 加速tPA用法:剂团量15 mg,以后0.75 mg/kg共30 min(极量50 mg),以后50 mg/kg共60 min(极量35 mg)。

† INK-tPA按体重计(每支5 mg/mL):<60 kg=6 mL,61~70 kg=7 mL;71~80 kg=8 mL;81~90 kg=9 mL;>90 kg=10 mL。

‡ 据Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A review. Drugs, 1992, 44:293-325; Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID Ⅱ Investigation. Circulation, 1996, 94:891-898.

§ ST段抬高或有束支传导阻滞治疗<6 h的病例。

‖ 据GUSTO课题组试验,每100名受治者中,tPA比SK多救活1例。(由急性心肌梗死4种溶栓疗法的一项国际协作随机比较试验,见GUSTO investigators: N Engl J Med, 1993, 329:673-682及Simes RI, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-1 Investigators. Circulation, 1995, 91:1923-1928.)

FDA=(美国)食品药品管理局。

试验,大部分随机研究(主要是用链激酶,涉及病例总数达 58 600 例)证明此举可使病程 5 周的死亡率明显下降(从 11.5% 降至 9.8%)。●前壁 ST 段抬高病例(每 1000 例中救活 37 例)比下壁 ST 段抬高病例(每 1000 例中救活 8 例)受惠更多,年轻人比高龄病例(>75 岁)受惠更多。但对心电图正常及只有 ST 段压低的病例则无效益或有轻微不良效应。受益与时间相关:1 小时内救活率约 40 人/1000 例,2~12 小时减至 20~30 人/1000 例,13~14 小时已不明显(7 人/1000 例)。另一份规模较小的综合统计中,最初 1~2 小时内的相对和绝对效益还要突出。●

组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)的血管再通作用比链激酶更好,已为一项急性 ST 抬高 MI 病例达 41 021 人的国际随机研究充分证实。加速 tPA+肝素静注组的 30 日死亡率(6.3%),比链激酶组(7.3%)明显为低(下降 14%)。●作过血管造影的病例中,梗死相关动脉的再通率 tPA(81%)高于链激酶(53%~60%),与死亡率为反相关性。死亡率不同,是由于血流完全恢复率不同(分别为54%

表 69-6

溶栓疗法的适应证和禁忌证

适应证

缺血性胸部不适或等位发作 30 分钟至 12 小时,相邻 2 导联中新发或估计为新发 ST 段抬高,V_1,V_2,V_3 中≥2 mm(≥0.2 mV),或其他导联中≥1 mm

新发或估计新发左束支传导阻滞(LBBB)并有符合心肌梗死的症状

无禁忌证

绝对禁忌证

活动性出血或出血素质(月经除外)

有过出血性卒中,1 年内有过其他卒中

颅内或脊髓肿瘤

疑有或已知主动脉夹层形成

相对禁忌证

重度高血压失控(>180/110 mmHg)

抗凝治疗 INR 增高(>2~3)

陈旧性缺血性卒中;除以上情况外的脑内病变

近期大外伤或手术(<2~4 周)

妊娠

近期不可压迫性血管刺伤

近期视网膜激光治疗

能进行血管重建术时处于心源性休克状态

仿 Ryan TJ – Antman EM, Brooks HN, et al. 1999 update. ACC/AHA *guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction.* A report of the American College of Cardiology/American, Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee of Acute Myocardial Infaction). J Am Coll Cardiol, 1999, 34:890–911.

INR=国际标准化比率。

表 69-7

一期血管成形术适应证及其与溶栓疗法的比较

适应证

症状发生 12 小时内(或症状持续>12 小时)的 ST 段抬高或 LBBB 急性 MI 备选冠脉再通疗法

急性 ST 段抬高/Q 波 MI 或急性 LBBB MI 病人 36 小时内发生心源性休克,年龄<75 岁,能在休克发生 18 小时内接受血管重建术

只对每年作 PCI>200 例以上,并有心脏外科支持,术者每年作 PCI 75 例以上的医疗中心提出这样的建议

一期 PCI 的优点

初期血管再通率较高

脑出血风险减低

残余狭窄较少,复发性缺血(梗死)少

实用于溶栓禁忌时

改善心源性休克的转归

一期 PCI 的缺点(与溶栓疗法比较)

只限有合格术者的大型医疗中心

治疗平均需时较长

效果更多依赖于术者

运作系统和费用较高

仿 Ryan TJ – Antman EM, Brooks HN, et al. 1999 update. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American, Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee of Acute Myocardial Infaction). J Am Coll Cardiol, 1999, 34:890–911.

LBBB=左束支传导阻滞;MI=急性心肌梗死;PCI=经皮冠脉介入治疗(包括气囊血管成形术,安置支架)。

与 20%~33%)。现在推出长效 tPA 制剂,并已获准用于临床,即每日注射一次的替萘普酶(tenecteplase)和每日注射 2 次的瑞替普酶(reteplase),这些制品虽然在应用上更为方便,但在病人存活率上未见进一步提高。

溶栓疗法的主要风险是出血。最严重的是脑出血,常为致死性并发症,以目前获准应用的治疗方案而言,发生率约 0.5%~1%。高龄(>70~75 岁)、女性、高血压和 tPA 与肝素相对剂量较大,都会使颅内出血的风险增加。考虑溶栓疗法和选择某一治疗方案时,都要认真权衡风险与效益的得失。

现已批准应用的溶栓静注疗法要点,归纳如表 69-5;溶栓疗法的现行适应证和禁忌证归纳如表 69-6。症状发生 12 小时内 ST 段抬高或新发(疑为新发)LBBB 的病人,如无禁忌证,都可进行溶栓治疗。

一期经皮冠脉介入治疗

经皮冠脉介入治疗(PCI)已成为冠脉再通疗法

的另一选项,一般也是更为人看好的治疗方式(表69-7)。它是通过插入到血栓形成性闭塞中心部位的气囊导管充气膨胀而达到机械性再通效果(第70章)。经皮穿刺冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA)还常以在闭塞部位放置支架的方式,扩大管腔,使术后保持良好扩张状态。

一期PTCA(PCI)治疗优于溶栓疗法,已为中等规模对比研究、登记资料和间接证据所证实。10项随机试验的荟萃分析发现一期PTCA比溶栓治疗死亡率更低(4.4%对6.5%,优势比〈OR〉0.66),非致死性再梗死率低(2.9%对5.3%,OR 0.53),脑出血发生也比溶栓疗法少。[●]近来的登记资料分析,如在起病1~2小时内实施PCI,各年龄组的转归(结局)都比溶栓疗法好。

近来的一期PCI疗法可由急诊科启用GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂开始,连同阿司匹林和肝素,继以迅速实施冠脉成形术和支架。急诊科除GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂外,另加纤溶酶原激活物(减量),能否使早期PCI转归进一步提高而安全性则不致受到影响,也在研究中。

一期PCI时,操作者和单位的经验对争取良好转归的重要性,比溶栓疗法大,也是当前作此治疗建议时必须认真考虑的(表69-7)。一期PCI在无手术条件的社区医院也能进行,但在时机选择和安全性上仍有可虑之处,因此目前还不推荐这样的作法。

ST段抬高或新发或疑为新发左束支传导阻滞12小时内的病例,是一期PCI适应对象。另一重要适应证是急性MI起病36小时内发生心源性休克,并在休克起病18小时内治疗的病例。但对75岁以上病人,功效尚未肯定,及早实施PCI功效更大。[●]

选择一项血管再通疗法

选择PCI还是溶栓疗法,决定于当地医疗资源和经验,也与病人情况有关。看来决定转归的因素更多是体现在治疗方略如何实施,而不是溶栓疗法与一期PCI哪个是血管再通的更好方法。一般说来,在有经验的单位[>200 PCI/医疗中心;有手术能力;>75 PCI/(操作者·每年);常作一期PCI,如>16/(年·医疗中心);>4(操作者·年),能迅速动员和治疗(60~120分钟内进行血管造影和气囊充气)],一般认为在这种情况下一期PCI更为可取,放置支架优于气囊PTCA。[●]PCI尤其适宜于死亡(包括休克)风险高、就诊较迟(>4小时)和发生脑出血风险较大(年逾七旬、女性、降压治疗)的病人。一期PCI的辅助性抗血栓形成治疗包括阿司匹林、未分级或低分子量肝素、GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(入院后心导管插入前启用更好)等。

在另外一些情况下,就应推荐以溶栓疗法取得血管再通。具体选择哪种溶栓疗法,应根据急性MI并发症风险、脑出血风险和经济负担能力等情况综合考虑。根据以上因素,目前美国市场主要选择作用时间较长的tPA(即替萘普酶和瑞替普酶),而在欧洲和其他一些地区,价格较低的链激酶仍在广泛应用。无免疫原性溶栓剂对以前用过链激酶的病人更为合适。如未过多应用肝素,则链激酶引起脑出血的风险较低。近来的一项大规模试验证明:替萘普酶(tenecteplase)与依诺肝素(enoxaparin)联合治疗,比替萘普酶与常规肝素或GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(阿昔单抗,abciximab)加肝素的治疗更为有效。[●]瑞替普酶(剂量减半)与阿昔单抗合用,在死亡率上也不比单用肝素时更好,缺血性事件虽减少,脑出血则是增加的,特别是在老人中。向医院转运时间长(>60~90分钟)时,进院前可能就要考虑溶栓问题。

过去10年中,美国血管再通疗法的应用大致保持稳定,即约70%~75%"适合"的急性MI病人以此治疗。一期PCI在增多(适合病例的24%),但溶栓疗法仍是选用较多的(适合病例的48%)。

辅助性及其他疗法

抗血小板疗法

阿司匹林

血小板是冠状动脉血栓中的重要成分。阿司匹林以其对530号位丝氨酸的选择性乙酰化作用,可使环氧合酶-1(COX-1)活力受到不可逆转的阻滞,从而抑制血小板凝聚。COX-1促使花生四烯酸(arachidonic acid)转化为血栓烷-1(thromboxane-1),这是一种强烈的血小板凝聚剂(第32章)。

阿司匹林预防冠心病,已作过大量研究(第33章)。阿司匹林在急性ST段抬高MI病人中的试验虽还有限,但也已取得肯定结果。阿司匹林与急性

ST段抬高MI的最重要研究,是在17 000例"疑为急性MI"(大多但非完全都是ST段抬高的急性MI)中进行的,患者被随机编入阿司匹林或对照,静脉注射链激酶和对照等组。结果发现病程5周时,血管性死亡的相对风险单用阿司匹林减低21%,单用链激酶减低25%。阿司匹林加链激酶减低40%。[9]从这以后,在大多数急性ST段抬高MI治疗中,阿司匹林就被列为常规药物。

当前拟定的治疗准则中,都推荐应用阿司匹林(Ⅰ类指征),入院时即予165～325 mg,最好嚼服。住院期间一直服用该量,出院后还要无限期服用,剂量每日81～325 mg(通用肠衣片)。

二磷酸腺苷受体拮抗剂

氯吡格雷(clopidogrel)和噻氯匹啶(ticlopidine)为强烈抗血小板剂,作用为对血小板膜二磷酸腺苷(ADP)受体的阻断(33章)。氯吡格雷由于对血液系统的毒性(中性粒细胞减少)作用较低,已成为本类药物中的上品。对阿司匹林过敏的病人,氯吡格雷是急性ST段抬高MI病人急性和慢性治疗的首选备择药。负荷量300 mg/d,继以75 mg/d即能收到有效抗血小板作用。

氯吡格雷用于二级预防、PCI后病人和非ST段抬高的急性冠脉综合征病人的作用,都已得到证明,但对急性ST段抬高及非典型心绞痛病例的应用,资料现仍有限。非ST段抬高的急性MI及非稳定型心绞痛病人,入院时即以氯吡格雷加阿司匹林治疗,3～12个月中血管事件的发生比单用阿司匹林时减少22%。据此现已建议:ST段抬高的急性MI病人如对阿司匹林禁忌,氯吡格雷是备择抗血小板剂;一期PCI后病人,应考虑在阿司匹林之外,常规加用本品。血管病较多和有PCI并发症的病人,可能要考虑把疗程延续1个月以上。

GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂

无ST段抬高的急性冠脉综合征(第33章,第68章)的高危病人入院时和PCI后应用血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体(纤维蛋白原受体)拮抗剂的好处已经得到证明。但ST段抬高MI如安置支架,GP Ⅱb/Ⅲa治疗又只限于在心导管实验室,则收益较小。在急诊科或心导管插管前及早进行GP抑制,在改善血管造影时的冠脉再通性和6个月中的无事件存活率上可能更为有效。如血管造影后有可能作冠状动脉旁路搭桥术(CABG),则选用作用时间较短的抑制剂(埃替非巴肽〈eptifibatide〉,替罗非班〈tirofiban〉),围手术期发生出血的风险可能比阿昔单抗(abciximab)低。溶栓治疗的急性ST段抬高MI病人,tPA减量(如半量tPA)加GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,能使早期冠脉通畅度提高。但是更大规模的试验未能证明在存活率上有何改善,而发生严重出血的风险(包括脑出血)则是增加的。特定亚群的病例,如急性大型ST段抬高MI而年龄较轻,拟稍后实施PCI的病人,是否适用此疗法,仍待澄清。

抗凝血酶疗法

普通肝素

注射时肝素与抗凝血酶(AT)-Ⅲ络合。肝素-AT-Ⅲ复合物灭活循环中凝血酶和因子X,但对后者的作用较小。与血块结合的凝血酶则有抗拒性。有关肝素在抗血栓形成疗法中的作用,大多是观察性、间接性或推导的证据(第33章)。

一期PCI和以tPA接受溶栓疗法的病人,建议应用肝素(图69-3,表69-4)。发生系统性栓子的高危病人(如急性大型或前壁MI并有左室血栓、心房颤动〈AF〉),建议静脉注射链激酶或阿尼普酶(anistreplase)。急性MI病人应建议皮下注射小量肝素(7500 U每日2次),以防未静脉注射肝素时发生下肢深静脉血栓形成。但是现在主张急性MI后早期下床活动,又常规服用阿司匹林,常规皮下注射肝素可能已无必要。

抗血栓形成疗法时联合应用肝素,由于出血增多,故肝素应减量以提高安全性。与溶栓药合用时,肝素静脉注射同时开始,应用48小时。现在提出的剂量是大剂量60 U/kg(极量4000 U),以后先以12 U/(kg·h)输注(极量1000 U/h),3小时后按aPTT调整(目标是50～70秒,对照值的1.5～2倍)。包括GP Ⅱb/Ⅲa受体拮杭剂和溶栓剂的实验性疗法中,肝素用量更低。但在一期PCI期间,肝素用量大(活化凝血时间〈ACT〉300～350秒)。PCI时因与GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂合用,肝素应按较低ACT范围(150～300秒)核定剂量。

低分子量肝素

低分子量肝素(LMWH)能增加对因子Xa的抑制作用(第33章)。由于生物利用度(bioavailability)

较为可靠,作用时间也较长,因此可以固定(按重量调整)剂量每日皮下注射1~2次。LMWH对非ST段抬高的急性冠脉综合征和预防深静脉血栓形成,都已作过大量试验。急性ST段抬高MI时,LMWH依诺肝素(enoxaparin)与替萘普酶合用,比后者与常规肝素或GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(阿昔单抗)加肝素的联合疗法更为有效。●

直接抗凝血酶

直接作用的凝血酶如水蛭素(hirudin)及其同类物,作用无需AT-Ⅲ;它们抑制与血块结合的肝素,不被血浆蛋白所中和(第33章)。但与肝素不同,水蛭素不会诱发血小板减少。利用代理终点的早期试验,成果斐然。但出血可能成为问题,迄今临床试验仍未证明在提高存活率上有何好处。

硝酸盐

硝酸甘油及其他有机硝酸盐(硝酸异山梨醇〈isosorbide dinitrate〉和单硝酸异山梨醇〈isosorbide mononitrate〉)产生血管内皮一氧化氮而诱导血管平滑肌弛缓。静脉与末梢及冠状动脉舒张,则可使急性MI时心脏过大的前、后负荷减轻,反应性狭窄区冠脉管径增大,远端小冠状动脉收缩减轻,改善心肌缺血区的侧支循环,抑制血小板凝聚(第67章)。结果是改善氧的发送,减少氧的消耗。由此可能得到的临床效益如缓解缺血,限制梗死区发展,防止扩张型改变,控制高血压(后负荷),缓解充血状态(前负荷)等。

在前再灌注时代,硝酸盐似能使急性MI的死亡率减低。但就溶栓疗法和阿司匹林而言,对死亡率的好处不是很大,相对死亡率减低是每1000例受治病例中约4例。●急性MI和心衰、大面积前壁MI、持续性缺血或高血压等病人,最初24~48小时,肯定都可推荐硝酸甘油。

对明显适用硝酸盐的急性MI早期,以静脉注射硝酸甘油为宜。静注本品,始量可用12.5~25 μg,继以10~20 μg/min速率输注。在血流动力学监护期间,输注量每5~10分钟增加一次,增幅5~10 μg,至达200 μg/min,直至临床症状受控,或血压下降达标(血压正常者减低10%,高血压者减低30%,但平均不能低于80 mmHg或收缩压低于90 mmHg)。

β受体阻滞剂

β肾上腺素能受体阻滞剂可使心率、血压和心肌收缩功能减低,心脏电位稳定。这些作用对多数急性MI病人来说,即可收到减少心肌氧耗量、缓和缺血、缩小梗死区和防止严重心律失常的临床效果。

在前溶栓时代,一个涉及25 000例共28项随机试验的荟萃分析发现:在死亡率(机会风险减低14%)、心搏停止(减低16%)和非致死性再次梗死(减低19%)等方面,早期都稍有改善。在接受溶栓疗法的急性MI病例中,立即静注再口服美托洛尔,在减少缺血性事件复发上,比较迟口服要好。●经验证明:中至重度心衰病例不可早期静注β受体阻滞剂,但不影响出院前和门诊口服治疗,服药应由小量开始,一旦病情稳定,即应周密调整剂量。

急性MI病人如无严重左室衰竭及其他禁忌证(哮喘,低血压,严重心动过缓),一般都建议早期β受体阻滞剂(Ⅰ类)。可在12小时内用药,而无论是否同时实施溶栓或PCI;现有或复发性缺血性疼痛病人以及快速型心律失常病人亦在其中。一切MI幸存者如无失代偿性心衰,别无其他禁忌,都应建议长期β受体阻滞剂治疗。治疗可在数日内开始,(如未更早服用),并无限期持续。

血管紧张素转化酶抑制剂

急性MI和心衰时,肾素-血管紧张素系统被激活。抑制血管紧张素转化酶(ACE),已证明能改善急性MI后的重建(特别是急性前壁大面积MI)。ACE抑制剂对心衰的疗效亦已证明,能防止病情进展,减少住院和死亡(第56章)。据3项大型试验和11项较小试验共涉病例达100 000以上的荟萃分析,总体死亡率减低6.5%,大约相当于每1000例受治者中救活5人。●效益集中在大面积或前壁急性MI和左室功能失常或衰竭的高风险病人。

ACE抑制剂治疗应在最初24小时内开始(如无低血压即收缩压<100 mmHg及其他禁忌证)。前壁损伤和临床心衰病人尤须关注(Ⅰ类适应证),但其他病人亦当列入(Ⅱa类)。射血分数减低,临床心衰,也许还要包括所有能耐受这类药物的病人,都应长期用药。●

ACE抑制剂应由小量口服开始,视耐受情况,渐增至足量。如短效药物卡托普利(captopril),始量可用6.25 mg或更小,经1~2日调节,用至50 mg每日2次。出院前可过渡到作用较长的制品如雷米普利(ramipril)、赖诺普利(lisinopril)、佐芬普利(zofenopril)、依那普利(enalapril)、喹那普利(quinapril)等。

抗心律失常药

抗心律失常疗法用于显症性或危及生命的室性心律失常的矫治，或用于发生后的短期预防，尚需配合其他适当措施(心脏电复律，缺血及代谢紊乱的矫治等)。急性MI后数日发生严重左室功能失常(射血分数<30%)，伴有非持续性室性心动过速(VT)在数日以上，应考虑安装埋藏式电复律除颤器(ICD)(第61章)。●

正性肌力药

洋地黄和静脉注射正性肌力药可使需氧量增加，激起严重心律失常，梗死区扩大。现在对从急性MI恢复发生室上性快速心律失常(如AF)或ACE抑制剂和利尿剂治疗无效的心衰病人，主张应用地高辛。静脉注射正性肌力药(如多巴酚丁胺)，则限于对低血压和循环衰竭、容积补充无效病人的暂时性支持(第56章，第103章)。这些病人的其他治疗措施如主动脉内气囊泵、早期血管重建等，都另有讨论。

降脂疗法

降脂药特别是HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类)的二级(和一级)预防作用，过去10年来已从大量临床试验不断得到证实(第211章)。他汀类药物的抗炎作用亦已得到证明，而在动脉粥样硬化性斑块的发展和失稳过程中，现知炎症作用极为突出，并以此而导致急性MI。对非ST抬高的急性冠脉综合征的研究证明：住院期间开始降脂，可使病人得到早期效益(第68章)，对急性ST段抬高MI病例的随机研究也在进行中。

住院时应测定空腹血脂。LDL胆固醇>100 mg/dL，住院期间即应开始降脂治疗，一般是选用一种他汀类药物。LDL胆固醇<100 mg/dL的MI后病人，似亦可受惠于他汀治疗。

其他药物疗法

钙通道阻滞剂虽也有抗缺血作用，但又有负性肌力作用，急性ST段抬高MI后用药，未发现能使死亡率减低。有些药和对某些病人来说，似有损害。如短效硝苯地平(nifedipine)，已有引起反射性交感性激活、心动过速、低血压和使死亡率增加的报道。为控制心室回应快速的AF或缓解正在发展的缺血，如β受体阻滞剂无效或须禁忌，**在无心衰、左室功能失常和房室(AV)传导阻滞的情况下**，可用减慢心率的药物维拉帕米(verapamil)或地尔硫䓬(diltiazem)。

在实验性缺血和血管再通的情况下，镁对心肌细胞对抗钙负荷过重有保护作用，但是急性MI病人的大量随机试验证明溶栓疗法1小时后应用镁剂并无裨益。因此现在不主张对急性MI病人用镁，除非镁水平低于正常，或已发生扭转型室性心动过速(torsades de pointes VT)和QT时间延长。

葡萄糖-胰岛素-钾(GIK)输注作为急性MI代谢疗法的功效，是1962年提出的，以后在几项小到中等规模试验中经过测试，尚须进一步考核，才能纳入现代治疗方案。

并发症及其治疗

复发性胸痛

急性MI后胸痛再发，可能诊断包括梗死后缺血、心包炎、梗死延伸和梗死扩大等项。疼痛特征、体检、心电图、超声心动图和心肌标志物测定等，都有助于鉴别诊断。确认再梗死，CK-MB作用常比cTnI/cTnT为优。

急性MI住院期间，虽经药物治疗仍自动发生梗死后心绞痛，一般都应作冠状动脉造影。药物治疗上推荐β受体阻滞剂(先静注，后改口服)和硝酸甘油(先静注后改口服或局部应用)。疼痛并有ST段抬高复现或心肌标志物再次增高，可用(再用)tPA及可能时GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂，连同硝酸甘油、β受体阻滞剂及肝素等联合治疗。链激酶诱导中和抗体，一般不宜在最初数日复用。如有血管造影、PCI和手术条件，急性MI后数小时至数日发生的不适并有缺血的客观征象，应作介入性处置。放射性核素检查(如腺苷铊)可能有助于暂时性或缺血病因待定病例的诊断。

梗死扩大意为梗死区周缘向外滑移，梗死的心肌变薄。梗死扩大可能伴有胸痛，但心肌标志物并不再次增高。扩张性重塑可能在左室形成室壁瘤(LV aneurysm)。早期进行冠脉再通疗法，应用ACE抑制剂，可使重塑风险减低。

与大面积"透壁"性梗死有关的急性心包炎，以第2~4日出现最为常见。有时可因血性渗出而发生

心包压塞(tamponade),因此抗凝不可过度。急性MI以后(2~10周)发生的心包炎,可能为Dressler综合征,此症据信是免疫机制引起的。但在当今之世,这种MI后综合征的发生率已大为减少。心包炎以阿司匹林治疗为好,特别是在急性期,亦可用其他非类固醇剂如吲哚美辛(indomethacin),症状严重时可能须用皮质类固醇。

心律失常

室性心律失常(第60章)

急性MI具有促心律失常条件,如多相性心肌缺血,肾上腺素能张力增高,细胞内电解质紊乱,脂肪分解和游离脂酸形成,血管再通时氧自由基的生成等。因此急性MI早期常有心律失常。微折返①可能是早期心律失常最常见的电生理机制,但在实验模型中,还有自主性与触发活力增高的现象见到。

原发性室颤(VF)是与MI有关的最严重心律失常,也是最初24小时中死亡的重要病因。最初4小时中发生率为3%~5%,以后24~48小时中迅速减低。多形性VT和单一形态VT(后者较少)都是这种情况下可能发生的危及生命的心律失常。临床表现(包括警示性心律失常)的敏感性和特异性,都不足以确定有发生持续性快速室性心律失常的风险,因此所有病人都应进行持续监护。预防性应用利多卡因虽能减少原发性VF,但可使死亡率增加,故不宜用。一期VF的院内死亡率较高,但幸存者的长期预后不受影响。

加速型室性自主心律(accelerated idioventricular rhythm,AIVR)(60~100/分)多发生在最初12小时内,一般都是良性的(即不是诱发VF的危险因素)。实际上,溶栓治疗后的AIVR,常是血管再通的先兆。故AIVR无需抗心律失常治疗,除非是已有血流动力学影响的持续性AIVR。

晚期发生VF比急性MI后最初48小时为多,常见于大型MI及心衰病人,提示生命预后不良,可能应采取积极措施(如考虑ICD)。由MI或瘢痕处折返引起的单一形态室性心动过速(monomorphic VT),也发生在MI后较晚时期,须作长期治疗(如ICD,抗心律失常药物)。

应作电击复律的有VF和持续性多形性VT(同步电击)和引起血流动力学改变的持续性单一形态VT(非同步电击)(第60章,第61章)。意识清醒的"稳定"病人可作短时静注镇静。对较慢或稳定性VT和需要治疗的非持续性VT,通常建议静注胺碘酮、利多卡因或普鲁卡因胺。VT/VF发作后,抗心律失常药输注可用6~24小时,再对今后发生心律失常的风险细加评估。如有电解质和酸碱平衡紊乱及缺氧,应予矫治。反复发生与肾上腺素能激活有关的多形性VT("电暴",electrical storm),可用β受体阻滞剂。虽经β受体阻滞剂及胺碘酮治疗,多形性VT仍在复发的病人,还应考虑采取积极措施,减轻心肌缺血(如紧急PCI或CABG)和左室功能障碍(主动脉内气囊泵)。

住院后期发生持续性VT或VF的病人,应考虑长期防治问题。ICD对室性心律失常病人的救生作用,比单用抗心律失常药好,也能使射血分数<30%的急性MI后病人(无论心[illegible]况如何)存活率提高。

心房颤动及其他室上性快速心律失常(第59章)

急性MI后发生心房颤动(AF)的多达10%~15%,一般都在最初24小时中发生。心房扑动及其他室上性心动过速的发生率则少得多。发生AF风险,可因年龄、梗死面积较大、心衰、心包炎、心房梗死、低钾或低镁血症、缺氧、肺病和肾上腺素能亢进状态等而增加。早期有效血管再通可使AF减少。心率快速对血流动力学的影响和系统性栓塞(约2%),都是AF的不良后果。由于第一天就可能发生系统栓塞,因此应立即以肝素抗凝。

有关AF的处置,包括已有严重血流动力学影响和缺血病人的电复律;心室功能障碍病人静脉注射洋地黄以控制心率(0.6~1.0 mg,先注半量,4小时后再注半量);无心室功能障碍者可静注β受体阻滞剂;已取得代偿的病人如对β受体阻滞剂禁忌,可静注地尔硫䓬或维拉帕米;以及肝素(或LMWH)抗凝治疗等。Ⅰ类和Ⅲ类抗心律失常药一般用于复发或复发风险高的病例,持续6周,以恢复和保持窦性心

①micro-reentry,通常指发生在Purkinje纤维与心肌交界处的折返。

——译者

律。胺碘酮是目前最常用于这类病例的药物。

心动过缓，传导迟延，心脏阻滞

急性 MI 时窦房结和房室结功能失常均常见。窦性心动过缓（sinus bradycardia）是副交感张力增加所致，常与下壁急性 MI 有关，约见于 30% ~40% 病例。急性 MI 后第 1 小时和右冠状动脉再通时，窦性心动过缓尤为常见（Bezole-Jarisch 反射）。在这种情况下，也能发生由迷走神经介导的房室传导阻滞。有症状的窦性心动过缓（心率一般 <50/分并有低血压、缺血或逸搏性室性心律失常）包括心室停搏（ventricular asytole）和有症状的二度（Wenckebach 型）及房室结水平（窄 QRS 复波逸搏心律）的三度传导阻滞，适用抗胆碱能药。但阿托品则不宜用，否则甚至可使结下房室传导阻滞（前壁 MI，宽复波逸搏心律）加剧。

新发结下房室传导阻滞及室内传导传导迟延或束支传导阻滞（BBB），提示住院期间死亡率明显增加。所幸在血管再通年代，发生率已大为减少（从 10% ~20%减至约 4%）。死亡原因主要由于广泛性心肌损害而非心脏传导阻滞本身，因此心脏起搏只能使存活率稍有改善。预防和治疗依序可用经皮（备用或主动）起搏、暂时性静脉内起搏及永久性起搏。

高危病人安置多功能接线电极，以备必要时立即起搏（及除颤）。有症状的窦性心动过缓、药物治疗无效、结下二度（Mobitz Ⅱ型）或三度房室传导阻滞、新发或发生年龄不详的双分支（LBBB；RBBB 加左前或左后分支阻滞）或 3 分支传导阻滞（双侧或交替 BBB〈任何年龄〉、BBB 加一度房室传导阻滞）等情况皆须作此安排。经皮起搏（第 61 章）令人不适，只作预防和暂时性应用。需要起搏的病人，应尽快经皮插入起搏电极。需起搏可能性极大（>30%）的病人，也须插入起搏电极，如双侧（交替性）BBB、新发或发生年龄不详的双分支传导阻滞及 1 度房室传导阻滞、结下二度房室传导阻滞等类病人。

急性 MI 后是否需作永久性起搏，决定于房室传导阻滞的预后而不是只看症状。Ⅰ类指征包括均匀暂时性 2 或 3 度房室传导阻滞合并 BBB 以及任何水平的显症性房室传导阻滞。房室结水平的高度传导阻滞（"Wenckebach"型）很少是持久性的或症状严重到需作永久性起搏的地步。

心衰及其他低排出量状态

心脏泵血功能衰竭是造成循环衰竭和急性 MI 病人住院期间死亡的主要原因。循环衰竭的表现如脉搏微弱、血压减低、四肢发凉、第三心音、肺充血、尿少、意识迟钝等。但急性 MI 时的循环衰竭有几种不同的机制、血流动力学表现和临床特征，所需诊断、监护和治疗方法各异（表 69-3）。

左室功能失常

左室功能失常的程度，与急性缺血（梗死）程度关系密切。左室功能失常达 20% ~25% 时，血流动力学影响即可见到，>40% 时可致心源性休克和死亡（第 103 章）。最常见体征是肺充血及 S_3 与 S_4 奔马律。最有效的治疗是及早实施血管再通疗法（溶栓、PCI 或 CABG），以减少梗死面积、心室功能失常和相关的心衰。而在其他方面，急性 MI 心室功能失常所致心衰的内科治疗，即与其他情况时的心衰一般相似（第 56 章），包括适当给氧和利尿（及早开始，血压情况允许，必要时长期用药）。心源性休克病人应静脉注射扩血管剂（使前、后负荷减低）、应用正性肌力药物、主动脉内气囊反搏等（第 103 章）。硝酸盐（硝酸甘油）可使前负荷减低，有效解除充血症状。

容量不足

血容量相对或绝对不足，是血压下降和循环衰竭的常见原因，如能及时识别和处理，是很易矫治的。水合情况不佳、呕吐、利尿以及疾病或药物诱导的末梢血管扩张，都能引起此症。血容量不足应先以静脉输注方式治疗，再考虑更激进的治疗措施。某些合适情况下（如低血压但无充血；下壁或右室梗死；迷走张力亢进等），可以试用经验性输液疗法。测定充盈压后，小心输液至使肺毛细血管楔压增达 18 mmHg，可使心排出量和血压达到最佳水平而不致影响氧合状况。

右室梗死

右室缺血和梗死，是右冠状动脉近端（发出右室

分支前)闭塞造成的。下壁急性ST段抬高MI病人中,约10%～15%有典型血流动力学特征,也是发病率和死亡率最高的亚群(住院死亡率25%～30%而不是<6%)。但经过一定时间,右室功能常能改善,提示短期处理如能收效,缺血性损伤尚可恢复,还能取得其他有利调适。

下壁或下后壁急性MI时如血压减低、肺野清晰、颈静脉压增高,应想到右室梗死。此时Kussmaul征(吸气时颈静脉充盈)是比较敏感和特异性的。右室梗死最初24小时中,心电图上右心导联特别是V_{4R} ST段抬高。超声心动图有助于确诊(可见右室扩张和功能失常)。测定右室压力,右房压≥10 mmHg和肺毛细血管楔压≥80%,是提示右室缺血性功能失常相对敏感而特异的指标。

右室梗死的处理包括早期维持右室前负荷,减低右室后负荷,早期血管再通疗法,短程正性肌力性支持(必要时),勿用左室衰竭时的扩血管剂(如硝酸甘油)和利尿剂(可使血压剧降)。单以生理盐水提供液体负荷常即收效。如输液0.5～1升心排出量仍无改善,可用多巴酚丁胺提供肌力支持。高度房室传导阻滞常见,暂时性房室顺序起搏(temporary AV sequential pacing)可使心排出量明显提高。AF出现(右室梗死时可达1/3),血流动力学影响严重,应及时复律。溶栓或PCI的早期冠脉再通疗法,可使转归大为改善。

心源性休克

心源性休克(第103章)是严重左室衰竭的一种表现形式,特征是尽管左室充盈压很高(肺毛细血管楔压>18 mmHg),血压仍明显减低(收缩压<80 mmHg),心指数减低[<1.8 L/(min·m²)]。原因是左室功能性质量丧失已达关键水平(>40%)。即使在内科积极治疗下,心源性休克的死亡率也在70%～80%以上。涉及因素包括年龄、大面积(常为前壁)急性MI、曾患MI和糖尿病等。疑为休克的病人,应作血流动力学监护和主动脉内气囊反搏(IABP)。气管插管常亦必要。早期实施紧急机械性血管重建(PCI或CABG),是使病人获救机遇最大的处置,特别是75岁以下的病人。●

血流动力学监护

急性MI病人虽无需常规进行介入性血流动力学监护,但对高危病人仍应选择性应用。实际上,对重症监护病人常规应用气囊导管可能只会对病人构成伤害。因此气囊漂浮右心导管监护的I类指征只限于严重或进行性心衰或肺水肿、进行性血压下降和心源性休克以及疑有机械性并发症(如乳头肌破裂,急性室间壁缺损)等情况。严重低血压和心源性休克病人,接受升压药和(Ⅱa类)强扩血管剂(如硝酸盐)的病人,建议动脉内压力监护。硝酸甘油和正性肌力药静脉注射,都可在非介入性血压监护下安全进行。

主动脉内气囊反搏

自从半个多世纪前推出以来,主动脉内气囊反搏(IABP)常用于药物治疗无效的非稳定型缺血综合征和心源性休克病人。气囊(排气)导管自股动脉插入,向上推入主动脉。在心电图触发下,气囊在舒张早期充气,促进冠脉血流,收缩早期排气,以减低左室后负荷。一期IABP治疗与急性MI有关的心源性休克,虽可使病情暂时稳定,但并未使住院期间死亡率减低(>80%)。因此它的最大用途是为左室功能失常可望自行或手术恢复的病人,提供暂时性血流动力学支持。现在主张在急性MI情况下,以IABP作为稳定措施,用于进行血管造影和继以PCI或手术的病人,以矫治:(1)心源性休克;(2)机械性并发症(急性二尖瓣关闭不全,急性室间隔缺损);(3)顽固性MI后缺血;(4)复发性顽固性VT或VF并有血流动力学失稳。但IABP对明显主动脉瓣关闭不全和严重末梢血管病无何建树。

机械性并发症

MI能引起发病率和死亡率都很可观的机械性并发症。通常是在第1周内发生,约占急性MI相关死亡率15%。这些并发症包括急性二尖瓣关闭不全,室间隔缺损,游离壁破裂,左室室壁瘤等。如有新杂音出现、突发性进行性血流动力学情况恶化合并肺水肿及低排出量状态等情况,即应想到机械性缺损并作相应检查。经胸或经食管超声心动图或多普勒,一般都能确诊。气囊漂浮导管可能有助于确诊和治疗监护。多

数病例都应由动脉造影以确定冠状动脉的可治病变。还应立即约请外科会诊,因患者常须紧急修复。

急性二尖瓣关闭不全(第 72 章)是与梗死相关的乳头肌破裂或功能失常引起的。24 小时内死亡病例,75%是完全破裂所致。药物治疗应由硝酸盐开始,以减低前负荷,改善末梢灌注。再做急诊手术修复(如果可行)或置换。手术的死亡风险虽大(可达 25% ~50%),但在功能恢复和存活结局上,仍优于单独药物治疗。

高血压可能还有溶栓疗法后病人,如发生梗死后间壁破裂和室间隔缺损(老人较多),也应紧急手术修复。由于室间隔小缺损也可能突然增大,迅速陷于血流动力学萎顿境地,因此所有间隔穿孔都应修复。诊断成立即应插入 IABP,并请外科会诊,尽快安排手术修复。

左室游离壁破裂一般引起急性压塞和猝死,但也有少量病例再封固或局限性包容("假性动脉瘤")而使病情稳定,一般都在正性肌力药(有时是 IABP)支持下,继以紧急手术修复。

大面积(常为前壁)急性 MI 后,可能发生左室室壁瘤。如虽经药物治疗,仍有顽固性心衰、VT 或系统栓塞,即应手术修复。现在技术已能使左室完整性和几何形态得到更好保存,结局也更改善。

血栓栓塞性并发症

临床统计血栓栓塞(thromboembolism)约见于 10%病例,尸检资料则约 20%,提示未诊断率甚高。急性 MI 住院期间死亡,约 25%是血栓栓塞所致,但在"冠脉再通时代",加之抗血栓形成药物的更多应用,梗死面积的缩小和早期活动的实施,死亡率似在下降。系统性动脉栓子(包括脑血管栓子)主要来自左室附壁血栓,肺栓子则常源于下肢静脉。动脉栓塞能引起剧烈事件,如偏瘫、脉搏消失、肠缺血、突发性高血压等,决定于何处循环受累。

附壁血栓形成(mural thrombosis)及栓塞主要见于急性大面积(特别是前壁)ST 段抬高 MI 和心衰时。由超声心动图发现的附壁血栓,栓塞率特别高(急性 ST 段抬高性前壁 MI 时可达 1/3)。因此急性 ST 段抬高性前壁 MI 病人,住院期间都应作超声心动检查,如为阳性,未作抗凝者应开始抗凝(选用一种抗凝血酶剂),并以华法林持续 6 月。

预防深静脉血栓形成,可作下肢压迫疗法,限制卧床休息时间,皮下注射普通肝素或 LMWH(未静注肝素者),直至病人可以充分离床活动(第 78 章)。肺栓塞可静注肝素,以后口服抗凝剂 6 月(第 94 章)。

心肌梗死后风险评估

急性 MI 住院期间和出院后早期风险分析,是对心室和临床功能、潜在缺血、心律失常可能等作出评估,并利用这些资料,对病人进行教育,作出预后分析,指导治疗对策。

心导管和非介入性应激试验

风险分析一般都要从以下三种方法中选用一种进行功能评估:心导管检查;出院前(4 ~6 日)亚极量运动应激心电图;出院后 2 ~6 周症状限制性应激试验。很多 ST 段抬高的急性 MI 病人是以一期 PCI 或溶栓治疗后进行介入性检查的。高危病人一般是在住院期间作心导管检查。其他病人如下床活动无何症状,则在出院前作亚极量运动试验(最高心率至达 120 ~130/分或预期峰值的 70%)似乎是安全可行的。但在急性 MI 2 ~3 日内以及 MI 后不稳定型心绞痛、失代偿心衰和严重心律失常病人,不应做此检查。另一方面,在病人恢复工作或其他体力活动增加的情况前 2 ~6 周,可做或做症状限制性应激试验。测试结果异常不但指 ST 段压低,还应包括功能量减低、劳动性低血压和严重心律失常。测试阳性的病人,应考虑冠脉造影。

核素灌注成像(铊-201 及锝 99m-色他米拜,第 52 章)及超声心动图(第 51 章),可以提高应激试验的敏感性。增加影像检查,还能对左室射血分数、梗死面积和缺血程度等,作出定量评估。对用地高辛或有 ST 段改变,无法对心电图作出准确分析(如基础性 LBBB 或左室肥大)的病例,也应在初始应激试验时建议影像检查。在其他情况下,影像检查可以选择性用于运动心电图试验阳性或可疑的病例。不能运动的病人,可以腺苷或双嘧达莫闪烁照相或多巴酚丁胺超声心动图做药物应激试验。

表 69-8

心肌梗死病人出院时带药清单

药物	不用药原因	说明
阿司匹林(81 ~ 325 mg qd)	出血风险高	减少死亡率、再梗死和卒中
氯吡格雷(75 mg qd)	出血风险高	PCI 后应用 1 月至 1 年。非 ST 抬高的急性 MI 与阿司匹林合用亦可使血管性事件减少(ST 抬高的急性 MI 后常规应用尚未测试)
β 受体阻滞剂	哮喘,心动过缓,重度 CHF	减少死亡率、再梗死、猝死、心律失常、低血压、心绞痛、动脉硬化进展
降脂(如他汀类)	肌痛,横纹肌溶解,肝炎	目标:LDL < 100(他汀类对 LDL 更低病例也有好处*)。非 HDL 胆固醇高、HDL 低时,考虑加用烟酸或贝特(fibrate)类药物
硝酸甘油(舌下)	主动脉瓣狭窄,已用"伟哥"	说明必要时应用和须注意事项

出院时给药能提高病人长期用药的依从性。

*《心脏保护研究》(见 Lancet,2002,360:7 - 22.)

CHF = 充血性心力衰竭;HDL = 高密度脂蛋白;LDL = 低密度脂蛋白;MI = 心肌梗死;PCI = 经皮冠脉介入治疗。

参见 Ryan TJ - Antman EM, Brooks HN, et al. 1999 update. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American, Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee of Acute Myocardial Infaction). J Am Coll Cardiol, 1999, 34:890 - 911.

动态心电图监测

现在已不主张出院前或出院后 24 ~ 48 小时都要常规进行动态心电图(Holter)监测。现代遥测系统可以在住院观察期间留下完整心律资料,从中发现严重心律失常。非持续性 VT 病人住院后期发生的或电生理检查激起的持续性 VT 或 VF,应安置 ICD(特别是射血分数 < 40%),或予抗心律失常药物治疗(胺碘酮,或可能时索他洛尔)。其他有关心律失常易损性(arrhythmia vulnerability)检查项目(信号平均心电图,心率可变性,压力反射敏感性,T 波交替等)的应用,尚未明确(第 58 章)。急性 MI 后心功能严重降低的病人(射血分数 < 30%),无论心律情况如何,都应预防性安置 ICD,以防猝死。●

二级预防、病人教育和康复

二级预防

由于二级预防(secondary prevention)的进步,有效措施的增多,复发性 MI 和心血管死亡已在减低。因此急性 MI 后,应有意识地对病人进行二级预防(表 69-8)。

住院时即应测定空腹血脂,如 LDL > 100 mg/dL,住院期间即应开始降脂(他汀类药物更好)(第 211 章)。近来的资料证明:他汀类能有效进行二级预防,而无论年龄及基础性血脂水平如何,即使 LDL 降至 100 以下时;●因此不久可能会建议急性 MI 后普遍应用。

吸烟可使急性 MI 后死亡率倍增,而戒烟则可在 1 年内使再次梗死和死亡风险减低。由于继续吸烟和戒烟后很快复沾劣习的风险很高,因此应把戒烟放在最优先地位,高度关注(第 14 章)。应制定因人制宜的戒烟计划,包括药物协助(尼古丁口香糖或贴剂,安非他酮等)。

抗血小板疗法(第 33 章)应含阿司匹林,所有无禁忌证的病人都应长期服用(常用量 81 ~ 325 mg/d)。PCI 后还应给予氯吡格雷(75 mg/d),这对其他复发性血管事件风险较高的病人,可能也是适宜的。疗程至少 1 月,但是对无 ST 抬高的急性冠脉综合征的研究则支持疗程应达 3 ~ 12 月。急性 MI 后不能应用抗血小板(阿司匹林或氯吻格雷)疗法的病人,持续或阵发性 AF 病人,有左室血栓以及有过体或肺栓塞的病人,都应以华法林作抗凝治疗。广泛性室壁运动异常和射血分数大为减低(无论有无心衰)病人,也应考虑抗凝(Ⅱ类指征)。华法林代替阿司匹林或阿司匹林之外加用华法林有何好处,尚无肯定结论。

ACE 抑制剂治疗能防止急性 MI 后心肌重塑不良,减少心衰和死亡,急性前壁 MI 及左室射血分数 < 40% 的病人,显然应长期用药。还有越来越多的证据显示:无论射血分数如何,ACE 抑制剂还可能使动脉硬化的发展放慢,急性 MI 的复发减少。●这些资料

足以说明:无低血压和其他禁忌证的病人,都应常规服用ACE抑制剂。有些医生则在等待正对较低风险组进行的二级预防试验结果。但最低限度,那些已有其他用药指征(高血压,轻度肾功能障碍,葡萄糖耐量中度)的病人,应高度考虑长期治疗。

一切MI后病人如无禁忌证,都应力推**β受体阻滞剂**长期治疗。即使左室功能失常只属中度并已代偿,亦可耐受并受惠于β受体阻滞剂,只要从小量开始,缓渐调整剂量。如能耐受,β受体阻滞剂应无限期持续服用。

硝酸甘油是急性心绞痛发作时常规开予的舌下或口颊用药。适选病例的心绞痛或心衰,还可加服长效制剂(硝酸或单硝异山梨醇)或硝酸盐局部应用。

钙通道阻滞剂有负性肌力作用,不能常规应用,但经过选择的无左室功能失常病例(射血分数 > 40%),如不能耐受β受体阻滞剂而又需这类药物以控制心绞痛或AF时的心率,亦可开予。短效硝苯地平则不宜用。

激素替补疗法不要在急性MI后开始,因为它会使第1年中的血栓栓塞风险增加,还不能防止再次梗死。已经接受激素替补疗法的病人是否继续用药,只能因人制宜来处理。

急性MI后,对病人的高血压(第63章)和糖尿病(第242章)必须检查并作强制性控制。高血压一般首选ACE抑制剂或β受体阻滞剂,已见前述;不能耐受ACE抑制剂者,可用血管紧张素受体阻滞剂(ARB)。ACE抑制剂和ARB还能使糖尿病的远期并发症减少。

补充抗氧化剂(如维生素E,维生素C)虽有理论依据,早期报道也很看好,但大规模对照试验并未证明对急性MI后病人有何效益,因此一般不作推荐。同型半胱氨酸水平增高的病例,应建议叶酸治疗。

急性MI后一般不推荐应用**抗心律失常药**,Ⅰ类抗心律失常药可使猝死风险增加,Ⅲ类药物(胺碘酮,索他洛尔,多非利特)则可作为某些心律失常(如AF,VT)治疗内容的一部分。

病人教育和康复

住院期间是向病人提供有关MI及其治疗、冠心病危险因素和行为改善等教育的重要机会。教育应从住院时开始,持续到出院后。但出院前尤其是难得的机会。很多医院还利用病例管理和预防专家督促医护人员,提供宣教资料,评述重要观点,协助拟定和推行减低个人风险的计划,确保出院后的正确、及时随访。为病人指派的随访医生,要及早告诉病人。活动方面的指导,也应在出院前提出。很多医院都有心脏康复项目,使病人在监护下从事循序渐进的运动。

A级论证文献

❶Indications for the fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet, 1994, 343:311 – 322.
疑为急性心肌梗死病例纤溶疗法指征及其对千例以上病人早期死亡率和主要发病率影响的随机协作试验(专题研究报告)。

❷Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. Lancet, 1996, 329:673 – 682.
急性心肌梗死时早期溶栓治疗黄金时间的再评价。

❸An International randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSIO investigators. N Engl J Med, 1993, 329:673 – 682.
急性心肌梗死溶栓疗法的国际随机试验(比较不同溶栓疗法)(专题研究报告)。

❹Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenuous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomized trials. Lancet, 2003, 361:13 – 20.
一期血管成形术与静注溶栓疗法治疗急性心肌梗死的比较,对23项随机试验的定量分析表明:ST段抬高的急性心肌梗死以一期PTCA治疗为优。

❺Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated hy cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? N Engl J Med, 1999, 341:625 – 634.
急性心肌梗死并有心源性休克的病人是否应对闭塞的冠状动脉紧急实施血管再建的专题研究

报告。
⑥Stine GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2000, 346: 957 – 966.
急性心肌梗死时血管成形术并放置支架与加用或不加用阿昔单抗的比较。
⑦Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin. The ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. Lancet, 2001, 358: 605 – 613.
替奈普酶加依诺肝素、阿昔单抗或普通肝素治疗急性心肌梗死的疗效和安全性随机试验(专题研究报告)。
⑧Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second Investigational Study of Infarct Survival). Collaborative Group. Lancet, 1998, 2: 349 – 360.
17 187 例疑为急性心肌梗死病例静注链激酶、口服阿司匹林、二者兼用或都不用的随机试验(专题研究报告)。
⑨ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet, 1995, 345: 669 – 685.
早期口服卡托普利、口服单硝酸盐和静注硫酸镁对 58 050 例疑为急性心肌梗死病人存活率影响的随机试验(专题研究报告)。
⑩The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase Ⅱ trial. N Engl J Med, 1989, 320: 618 – 627.
静脉注射组织纤溶酶原活化剂治疗急性心肌梗死后介入和保守疗法的比较(专题研究报告)。
⑪Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, 2000, 342: 145 – 153.
血管紧张素转化酶抑制剂雷米普利对高危病人心血管事件的影响(专题研究报告)。
⑫Moss AJ, Zareba W, Hall J, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med, 2002, 346: 877 – 883.
心肌梗死、射血分数减低病人预防性安置除颤器。
⑬Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals. A randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360: 7 – 22.
20 536 例高危者辛伐他汀降低胆固醇的安慰剂对照随机试验(专题研究报告)。

推荐阅读

Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: Current status and new horizons for pharmacological recanalization, part 1. Circulation, 2001, 103: 2862 – 2866.
有关急性心肌梗死时纤溶疗法和血管再通药物治疗的优秀综述。
Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al. Thrombolytic therapy vs. primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: A randomized controlled trial. JAMA, 2002, 287: 1943 – 1951.
作者等研究证明:即使无心外科支持,一期 PTCA 治疗心肌梗死也比溶栓疗法为优。
Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, Siegel RJ. Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2002, 347: 1426 – 1432.
有关急性心肌梗死后室间隔破裂急症的综述。
Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Summary article: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation, 2002, 106: 1893 – 1900.
非 ST 段抬高的急性冠脉综合征治疗原则的权威意见,包括背景、理由和处理等内容。
Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. N Engl J Med, 2000, 342: 1573 – 1580.
急性心肌梗死后一期血管成形术最低容量要求与存活率关系。

Gheorghiade M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation, 2003, 106:394 - 398.
作者等的研究证明β受体阻滞剂对所有心肌梗死后病人都有利。
Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice. (GAP) Initiative. JAMA, 2002, 287:269 - 1276.
按急性心肌梗死治疗准则行事,可以提高治疗质量。
Ryan TJ, Antman EM, Brooks HN, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction).
美国心脏学会和美国心脏协会专家组为ST段抬高的急性心肌梗死提出的治疗准则,包括背景资料、理由和治疗等内容。网址:http://www.acc.org/clinicalguidelines.
Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardialinfarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibition: the GUSTOV randomised trial. Lancet, 2001, 357:1905 - 1914.
作者等的大规模随机试验证明:采取激进的血管再通疗法(血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂加半量溶纤疗法)治疗急性心肌梗死,虽使缺血性并发症减少,但死亡率并未减低,出血则更增多,老人尤甚。

(王贤才 译;王小磊,严丽洁 校)

第70章
经皮冠状动脉介入治疗

Paul S. Teirstein

经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA)是1977年Gruntzig首先推出的,原以为作用有限,只能用于1条冠状动脉内的单纯性、分隔开的狭窄。但到上世纪90年代,由于技术和药物学的进步,大多数类型的冠心病都能以PTCA进行治疗,包括多支病变,完全闭塞,隐静脉移植病,不稳定型心绞痛(第68章),急性心肌梗死(MI)(第69章)等。世界各地估计已作过150万例次冠脉成形术,从而成为应用最广的技术之一。PTCA的推广主要是由于操作简单,局麻下即可进行,住院时间短(约1日),术后所需恢复时间也微不足道。预计随着技术的继续进步,今后对PTCA的需求还会更多。

机制和技术考虑

英文冠脉腔内成形术Coronary angioplasty源出希腊,angeion意为"血管",plastos意为"成形",即在荧屏指引下,运用工具对冠状动脉的病变节段进行操作处置。局麻下,以中空针头刺入末梢动脉(一般是股或桡动脉),经此针头插入导丝(约0.038英寸),送入主动脉。取去针头,只剩下导丝,再循导丝引入小管径(约3 mm)的特型导管(**导引管**,guiding catheter),送达已被阻塞的冠脉开口处。注入放射造影剂,使冠状动脉在荧屏上显影,即可插入极易调控的纤细导丝(约0.014英寸),使之越过狭窄处损害,再以此导丝为"轨道",送入治疗性工具如充气球囊,支架,动脉硬化斑清除导管(atherectomy catheter)等,到达病变节段(图70-1)。

气囊导管的特点是有二腔(图70-2),其一用来循丝推送,另一输送盐水和造影剂混合液,使位于管端的气囊充胀。荧屏指引下,气囊从损害中心通过该区,充胀至3~20个大气压。气囊膨胀,牵拉血管而使狭窄的管腔被强行扩张,多数病例都会在斑块边缘(硬化斑与中膜交界处)发生撕裂(治疗性管壁剖离)。清除梗化斑的导管也循导丝送达病变节段,通过修削、磨研、切割或吸引,清除碎屑。导向性硬化斑清除器材(Guidant Corp,Santa Clara,CA)切削斑块,储存在导管的鼻锥部;旋转切割器(Boston Scientific,Maple Brove,MN)粉碎,成为能通过冠状微循环的微粒;管腔抽取导管(Interventional Technologies,San Diego,CA)切削斑块并抽取到真空瓶中;激光导管则以准分子(excimer)或钬(holmium)激光能,促使斑块消融。

冠脉支架是金属(一般为3161不锈钢或镍钛合金〈nitinol〉)支架性器材,蜷曲在萎陷的气囊导管中,送入病变血管。气囊充气时,萎陷的支架即膨大而支撑管腔(图70-3)。当气囊和硬化斑清除器材在动脉病变处建立起充分但也相当粗糙的管道时,支架的支持性结构就能把管腔扩大到接近病前口径。有了支架,组织片就被"钉牢"在管壁上,难以退缩。多数支架设计时就使金属支柱只占表面积的约20%,以利

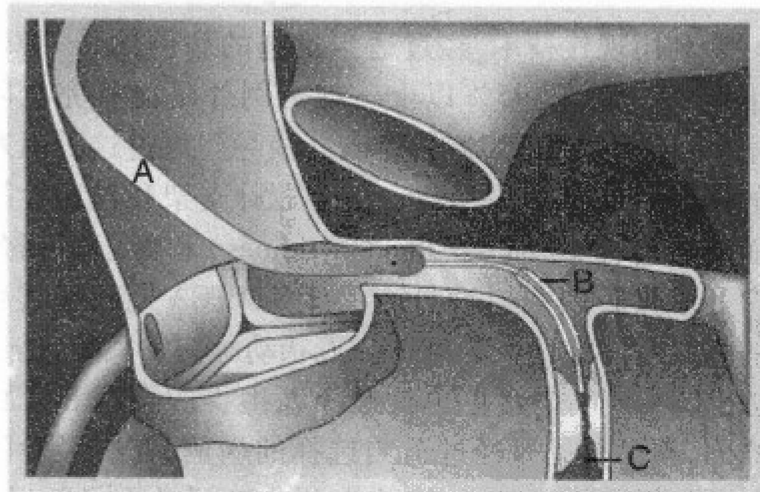


图70-1 冠状动脉腔内成形术示意图。向冠状动脉孔口插入导引管(A)(此图为冠脉左主干),循细导丝(C)推送气囊导管(B)进入损害区。气囊充气扩张狭窄区。(仿Baim DS,Faxon DP. Coronary Angioplasty,from Grossman W〈ed〉:Cardiac Catheterization and Angiography. 3rd ed. Philadelphia:Lea & Febiger,1986.)

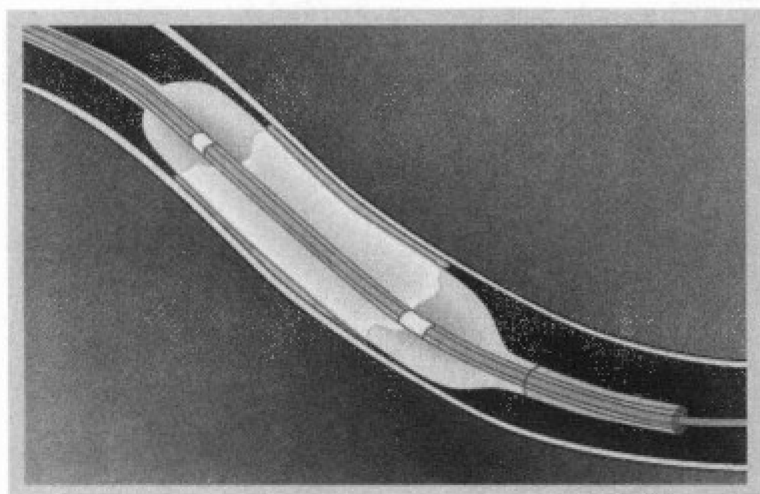


图 70-2 气囊血管成形导管。导管有二腔，一为充气膨胀腔，一为导丝腔。注意两侧由放射造影剂衬出的气囊侧缘，指示气囊充气前所在位置。

内皮化(endothelialization)的迅速进行(约经 2 周)，减少血栓形成风险。

术者通过导引管注入造影剂，可以对目标血管进行荧光检查和评估(图 70-4)。冠状动脉成功开启后，即撤除一切导管，动脉进入处以机械压力、可吸收栓或远位缝合器材封闭。如无并存疾病，3 ~ 6 小时后患者即可下床。一般在施术次晨出院，此时动脉进入处已封闭妥善，心脏生物标记物稳定，并为心电图检查所证实。有些医院对部分病人是作为门诊病人处置的，术后 6 ~ 12 小时即可离院，不在医院过夜。

经皮冠状动脉腔内成形术的完成和并发症

利用现代技术，经过适当挑选的病例接受 PTCA 治疗，成功率在 95% 以上。唯一例外是血管完全闭塞(管腔阻塞度 100%)，术者能使导丝通过这种阻塞的概率只有 50% ~70%。由于冠脉支架和辅助性抗血小板剂(硫吡啶类〈thienopyridines〉和血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂)应用日多，PTCA 期间和其后的相关并发症已大为减少。冠状动脉突发关闭，是过去 PTCA 期间最常见也是最令人生畏的发病和死亡原因，现已罕见。经过适当选择的病例，在有经验的干预师操作下，PTCA 的院内死亡率已不到 1%；MI(一般都是非 ST 段抬高的小 MI)约 5%；须紧急实施冠脉旁路搭桥(CABG)手术的不到 1%；卒中风险 < 0.1%；冠脉穿孔风险 < 1%；动脉进入处发病率(血肿、假性动脉瘤或动静脉瘘等) < 5%。气囊和滤器在冠状动脉血管内越过目标损害，减少斑块、血小板凝聚物和其他“碎屑”的远端栓塞，还可使经过选择的高危病人缺血性并发症进一步减少。

PTCA 后预定出院时间，是对动脉硬化性血栓形成病强调循证性药物治疗和改变冠心病危险因素的重要机会。接受支架的病人，至少应有 2 周疗程的阿司匹林与硫吡啶类药物治疗。长期服用阿司匹林、硫吡啶、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、β 受体阻滞剂和调脂药亦须考虑，因为随机试验证明能改善长期转归，特别是以非稳定型心绞痛综合征出现的病人(第 67 章 ~ 第 69 章)。戒烟、应激处理、运动、减肥、改变膳食习惯和糖尿病者严格控制血糖等，也都是出院计划的重要内容。

PTCA 后活动限制不大。如由股动脉进入，负重应暂停数日。剧烈需氧运动一般应暂停 2 ~ 4 周(特别是安置支架后)，因为运动能使血小板激活，而在血管成形处形成血栓。不是从事负重和大量体力活动职业的人，术后 1 ~ 2 日即可恢复工作。

病人选择

决定 PTCA，都要请有经验的治疗师审读冠状动脉造影(第 54 章)情况，以对操作的可行性作出评估。病变造成的冠状动脉管腔狭窄，至少须达 60%，该血管对应的心肌量不是很少的。高危损害的特征(表70-1)如损害长度较大，血管迂曲，损害钙化或有

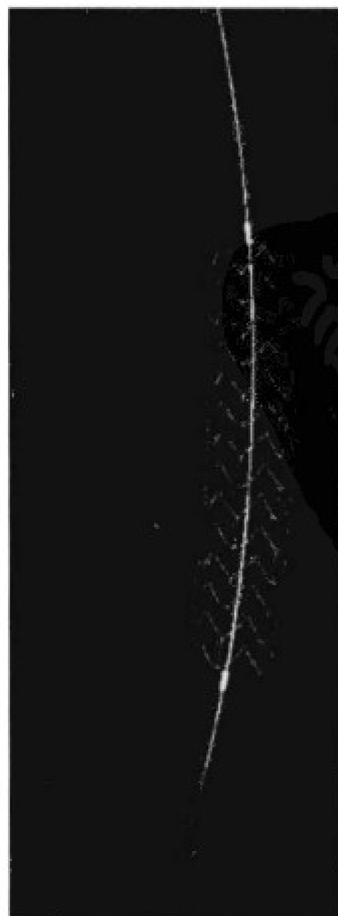


图 70-3 气囊可扩张冠脉支架。不锈钢支架波浪形压折在气囊导管中，送入动脉。确定到达损害部位时，气囊充气膨胀，使支架扩张。以后气囊放气撤出，支架留下，对管腔起支撑作用。

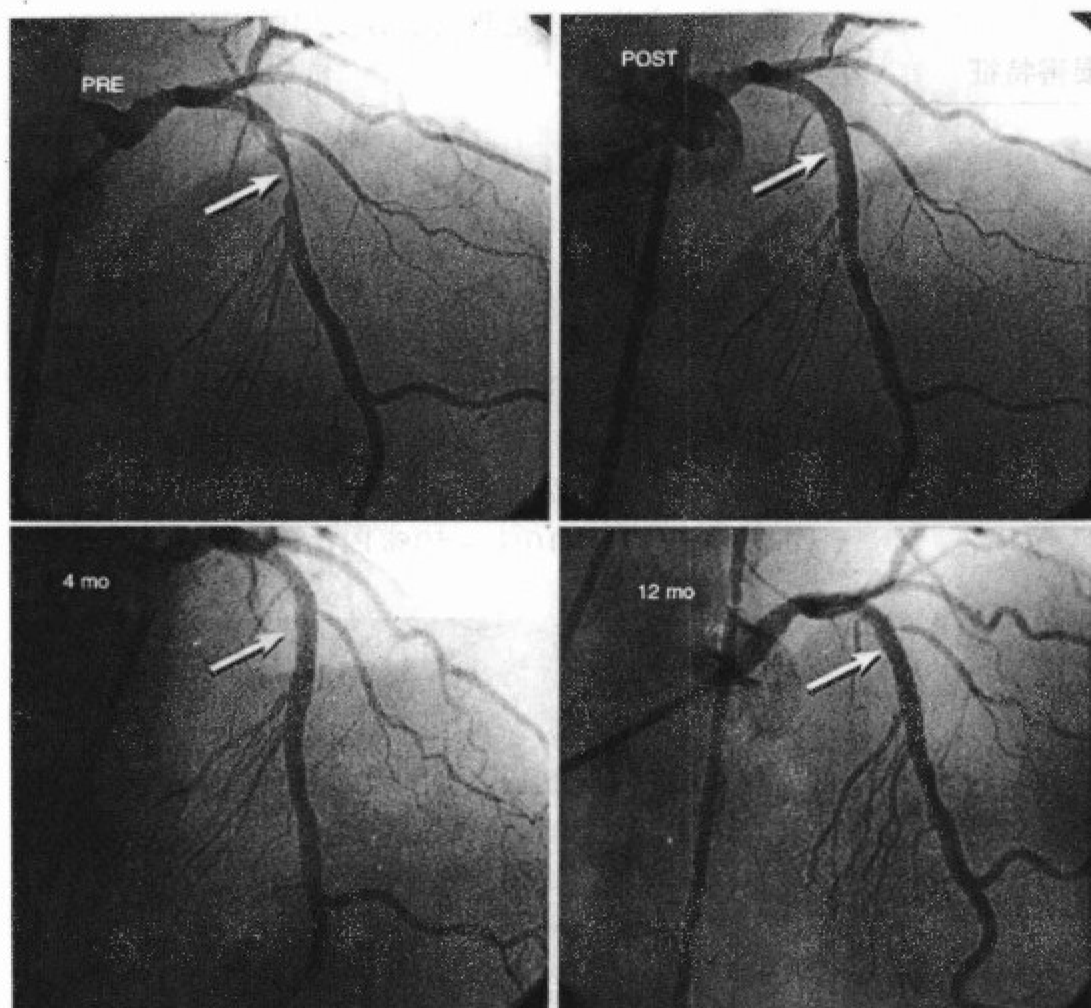


图70-4 安置西罗莫司洗脱支架(sirolimus eluting stent)前、后和晚期随访时的血管造影。冠脉左前降支有一高度狭窄(箭头,左上图)。支架安置后(右上图),狭窄消失(箭头)。术后4月和12月随访(下二图),显示管腔完全开放,无再狭窄迹象(箭头)。

血栓存在等,都应给予考虑。还要注意一下不很明显的血管造影征象,如有侧支血管存在(供应不同心肌,由靶血管远端发出)等。每位病人都要对PTCA的可能效益和操作风险,仔细权衡。提示风险增高的特征如高龄(>75岁),糖尿病,血管较小(女子较多),曾患MI,左室功能明显改变,肾功能障碍等。

冠状动脉腔内成形术还是药物治疗

冠脉腔内成形术虽使心绞痛减少,但对死亡和MI的减低作用仍未充分证明。据一项对有症状的单支冠心病研究,212例随机进入PTCA和药物治疗组,随访6月,结果发现在MI和死亡上并无差异,但是随机进入PTCA组的病人,心绞痛发生较少,活动平板运动试验(treadmill exercise)功能较好,生命质量也较好。●

为真正无症状病人做PTCA时,首先要由功能试验证实确有明显缺血,或有大片心肌是由狭窄的冠状动脉供养的。有一项研究是把558例经48小时动态心电图和活动平板运动试验至少有过一次无症状缺血发作的病人,随机分为3组:药物治疗抑制心绞痛;药物治疗心绞痛和动态心电图缺血;PTCA或CABG血管重建,结果发现1年时心绞痛组死亡率为6.6%,缺血组4.4%,血管重建组1.1%。虽然这项研究证明心绞痛太轻的病人,血管重建是没有好处的(受惠最大的是以CABG治疗的病人),但因病例数相对为少,因此在实际工作中的指导意义也较有限。

有过急性MI的病人是一个重要群体,PTCA对他们已证明比药物治疗更为有利(图70-5)。在这种情况下,随机试验已一再证明:PTCA在减低死亡率、卒中、以后发生MI和复发性缺血上,都优于溶栓疗法。●但是急性MI时的冠脉造影,只能在有经验的医疗中心进行,以便必要时可由中心的心导管实验室工作人员迅速进行PTCA(第69章)。

对不稳定型心绞痛,几项早期试验支持药物治疗,只对有复发性缺血证据的病人作冠脉造影和血管重建;但以后资料转而支持积极对策,即早期冠脉造影和血管重建,因为正确实施下,可使死亡及MI概率明显减低。对高危和中危不稳定型心绞痛病人,现在主张药物治疗使病情稳定后,及早安排心导管检查,必要时根据冠状动脉解剖情况进行PTCA或CABG(第68章)。●,●

冠状动脉腔内成形术还是冠状动脉旁路搭桥术

冠状动脉腔内成形术(PTCA)和冠状动脉旁路

表 70-1

与冠状动脉成形术风险有关的损害特征

低风险
分离性(长度 <10 mm)
同心性
进入方便
非成角节段(<45°)
外观平整
钙化甚微或无
未达完全闭塞
不在开口处
未涉及大侧支
无血栓

中风险
管状(长度 10~20 mm)
离心性
近端节段中度迂曲
中度成角节段(>45°,<90°)
外观不规整
中到重度钙化
全闭塞<3 月龄
位于开口处
分叉损害需双重导丝
有些血栓存在

高风险
弥漫性(长度>20 mm)
近端节段过度迂曲
角度过大(>90°)
完全闭塞>3 月龄或有搭桥侧支
不能保护大侧支
移植静脉变性,损害性质脆弱

由 Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: Executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 2215-2238.

搭桥术(CABG)(第 71 章)的选择,主要是由解剖情况决定的。1 支以上完全封闭,不能以 PTCA 作血管重建的有症状病人,CABG 手术能使心绞痛得到更好缓解。2~3 支冠状动脉有几处损害的病人,宜安排 CABG,因为再狭窄风险之高可能是难以接受的。左主干和左主干同等狭窄因为操作时风险中度增加,加之左主干再度狭窄时,可能以猝死出现,故常以手术治疗。

对多支病变患者所作的几项 PTCA 与 CABG 的大规模随机对比试验一般都显示二者在晚期(约 5 年)死亡和 MI 上并无差异,但是随机编入 PTCA 的病人,需反复血管再建的都较多,即使在放置支架年代也是如此(图 70-6)。●糖尿病者的多支冠脉病变,统计资料尚有争议,但也提示旁路移植术的转归可能较好,不过这些都还是药物洗脱支架应用以前的资料。

再狭窄

再狭窄(restenosis)是指 PTCA 术后动脉又发生狭窄,发生机制一般不外以下二者之一:一是重塑和弹性退缩不良,这是外膜狭窄和管腔缩小引起的机械性再狭窄;另一机制是新的内膜增生,即平滑肌细胞和基质对气囊、支架和硬化斑清除器材所致损伤作用的增生反应。约10% ~50% PTCA病人发生再狭窄,

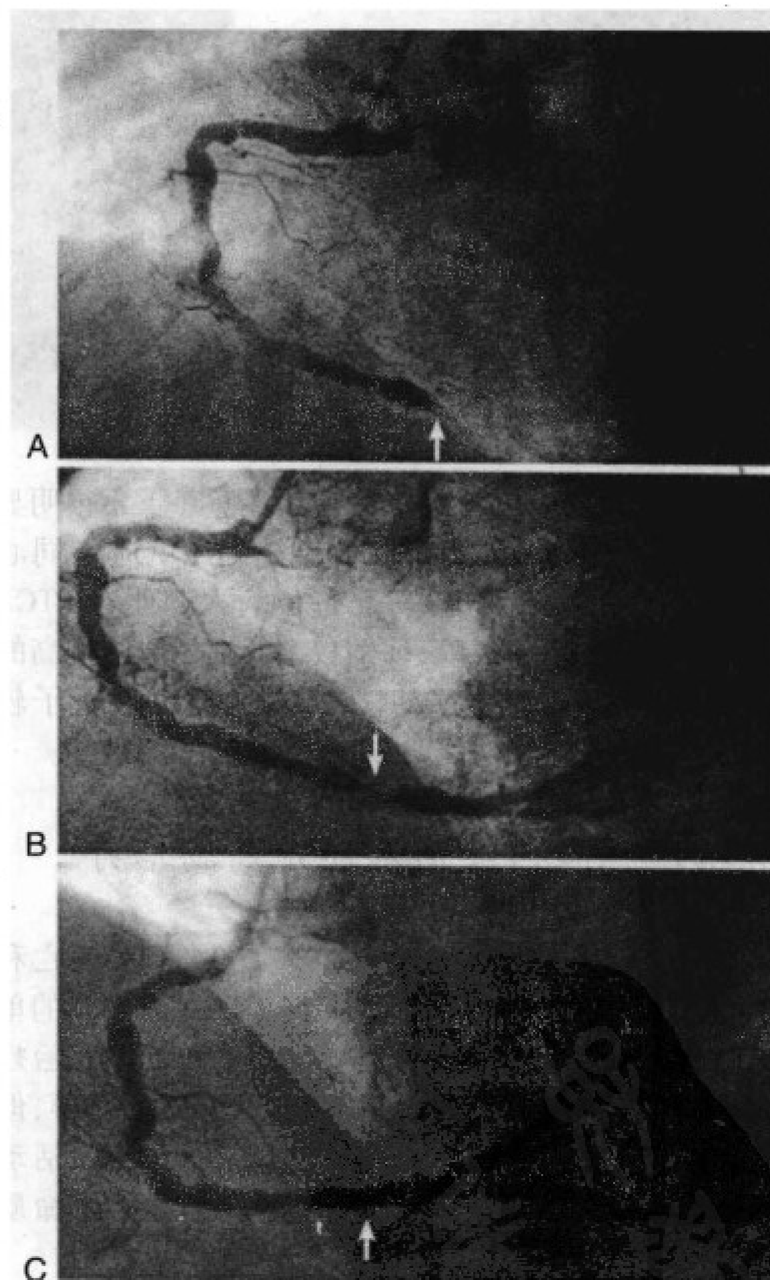


图 70-5 急性心肌梗死时的一期冠状动脉成形术。患者为一 50 岁男性,因午夜突发胸骨下压榨性疼痛 70 分钟及下壁 ST 段抬高而来就医。到院 45 分钟后急诊血管造影,发现右冠状动脉 100% 闭塞(A,箭头)。10 分钟内导丝通过阻塞处(可能是新鲜血栓引起的),使远端血管得到灌注,并发现高度狭窄损害(B,箭头)。安置支架后(C,箭头),狭窄消失,心肌的明显损伤亦即中止。

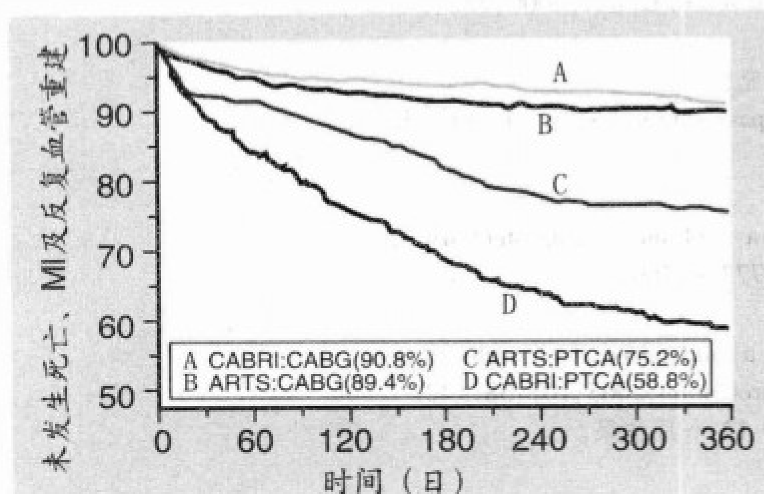


图70-6 冠状动脉支架治疗多支病的时间演化。1995年的CABRI试验指出以冠状动脉旁路搭桥术(CABG)治疗的病例,发生死亡、心肌梗死(MI)和再次血管重建等方面,都与接受经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)病人明显不同。但2000年的ARTS试验则发现CABG与支架疗法的差异已不很突出。(仿CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI〈Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation〉. Lancet,1995,146:1179－1184;Serruys PW, Unger F, Abbas MA,et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatmnet of multivessel disease. N Engl J Med,2001,344:1117－1124.)

一般的特征是在术后最初6个月内发生的,提示再狭窄风险较高:损害较长,血管直径较小,糖尿病,多支病变等。无论是气囊血管成形还是硬化斑清除器治疗,再狭窄发生率都相似。冠状动脉支架为管腔提供的半钢性支撑,消除了由于重塑和弹性退缩不良而发生的机械性狭窄,故可使再狭窄的发生减少。随机试验中,支架约使再狭窄的发生减少1/3,从随机进入气囊血管成形术病人的30%～40%,到接受支架治疗时的20%～30%。

支架虽使再狭窄减少,但还不能消灭再狭窄,因为支架的支撑深入管壁,可使内膜对损伤的增生反应加剧。支架只能消除引起再狭窄的机械因素,增生因素则更加剧了。平滑肌细胞分裂和基质形成通过支架的迁移,仍可使管腔再度狭窄。技术科学的进步,把抗增生剂与支架结合起来,使得机械性和增生性再狭窄机制都被抑制。利用γ或β线发射体进行的血管放射疗法(近距放疗〈brachytherapy〉),可使支架内再狭窄复发率减低约50%。抗增生药与支架结合应用的成功,已在控制再狭窄上收到极大效果。随机试验证明:释出细胞周期抑制剂西罗莫司(sirolimus)或紫杉醇(paclitaxel)的支架,已使再狭窄发生率明显下降。❶❷

今后展望

PTCA由于简便易行和介入性低微,因此成为一种常被选用的血管重建疗法。得到循证医学支持的技术科学的发展,使它的治疗效果不断改善,适应证范围也在继续扩大。作为冠状动脉腔内成形术最大遗憾和最重要缺点的再狭窄问题,也可望由药物洗脱支架的推出而最终解决。没有了再狭窄,有些PTCA的经典性禁忌证如多支病变、糖尿病、冠状动脉左主干狭窄、小管径血管、长条损害、隐静脉移植、分叉损害等,都可能成为这种微创性治疗技术的良好对象。因此,摆脱再狭窄的限制,PTCA的应用将会增多,而CABG手术则可能大为减少。

A级论证文献

❶Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatmnet of single-vessel coronary artery disease. N Engl J Med,1992,326:10－16.
血管成形术与药物疗法治疗单支冠状动脉病变的比较。

❷Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intraveneous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. JAMA,1997,278:2093－2098.
一期冠脉成形术与静注溶栓疗法治疗急性心肌梗死的比较。

❸Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitor tirofiban. N Engl J Med,2001,344:1879－1887.
早期介入性和姑息性方法治疗接受糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班处理的不稳定性冠脉综合征病人的比较。

❹Wallentin L, Lagergvist R, Husted S, et al. Outcome at 1 year sfter an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: The FRISC Ⅱ invasive randomised trial. FRISC Ⅱ In-

vestigators. Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease. Lancet, 2000, 356: 9 - 16.
不稳定型冠状动脉病介入和非介入疗法后1年转归的比较(专题研究报告)。
❺Serruys PW, Unger F, Abbas MA, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med, 2001, 344: 1117 - 1124.
冠脉搭桥与安置支架治疗多支病变的比较。
❻Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med, 2002, 346: 1773 - 1780.
西罗莫司洗脱支架与常规支架用于冠脉重建的比较。
❼Grube E, Silber S, Hauptman KE, et al. Six-and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation, 2003, 107: 38 - 42.
缓释性紫杉醇洗脱支架治疗新发冠脉损害随机双盲试验的6个月与12个月结果。

推荐阅读

Casterella PJ, Teirstein PS. Prevention of coronary restenosis. Cardiol Rev, 2001, 7: 219 - 231.
冠脉成形术后再狭窄的病理生理和防治途径的简要评述。
Fattori R, Pive T. Drug-eluting stents in vascular intervention. Lancet, 2003, 361: 247 - 249.
药物洗脱支架在血管治疗中的应用。
Grech ED, Ramsdale DR (eds). Practical Interventional Cardiology. 2nd ed. London: Martin Dunitz. 2002.
有关心脏介入治疗的专著,最新冠脉成形术方面,包括支架放置、硬化斑清除、急性MI的血管成形术、再狭窄、冠状血流的生理测定、血栓切除术和血管内超声影像等精彩内容。
Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: Executive summary and recommendations: A report of the American College Cardiology/American Hesrt Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 2215 - 2238.
美国心脏学会和美国心脏协会专家组为经皮冠脉介入治疗提出的总结性指导原则和建议,对冠脉成形术的病例选择,转归,成功和并发症预测,治疗机构资质等,都有简要评述。

(王贤才 译;王小磊,严丽洁 校)

第71章

冠状动脉疾病的手术治疗

Bruce W. Lytle

实施冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass graft,CABG)术的依据是:冠状动脉粥样硬化的发病率和死亡率,主要与能由冠脉造影揭示的硬化性狭窄有关(第54章),而通过搭桥移植,避开狭窄接通血流,以改善或保持心肌血流,即可缓解症状,减少心脏事件,延长患者生命。经过时间考验,证明这种观念是正确的。

冠状动脉移植术

CABG的最常见类型是以隐静脉和胸廓内动脉的反向节段实施的。隐静脉移植物与主动脉(近端吻合)和冠状动脉主要阻塞部位的远端吻合(图71-1)。隐静脉的优点是取材便易,比大多数冠状动脉都大,处置方便。但是随着时间的推移,隐静脉移植段内也会发生病理改变,内膜纤维组织形成,还会发生粥样硬化,这些都能导致管腔狭窄和闭塞。术后10年,约30%~40%隐静脉移植段已被封闭,其余30%~40%血管造影也有静脉粥样硬化性损害出现。血小板抑制剂和HMG辅酶A抑制剂(第211章)治疗,虽能减少静脉移植物失败,但不能完全消除。

胸廓内动脉(乳内动脉)(internal thoracic artery)则与此不同,对后期发生的粥样硬化性改变有抗拒性。作为原位(保存锁骨下动脉发出处)移植物与冠状动脉左前降支(LAD)吻合时,左胸廓内动脉移植段术后保持90%以上通畅率可达20年。由于冠状动脉LAD在预后上的强烈影响,因此左胸廓内动脉与LAD搭桥移植是临床心肌血管重建的重要方式。接受左胸廓内动脉与LAD搭桥移植的病人,无论是否还有隐静脉搭桥移植,都比只做隐静脉搭桥移植的病人长期存活率高,再手术率低,发生心脏事件的也较少。右胸廓内动脉也可原位移植,用于血管重建,如主动脉-冠状动脉搭桥移植,左胸廓内动脉与冠状动脉的复合动脉搭桥移植。近来积累的证据支持以两侧胸廓内动脉作搭桥移植,因为它比单一胸廓内动脉搭桥移植的方法更为有利,存活率高,再手术率低(图71-2)。

胸廓内动脉搭桥移植的成功,使得其他动脉也被试用于这一目的,包括桡动脉和胃网膜动脉。桡动脉

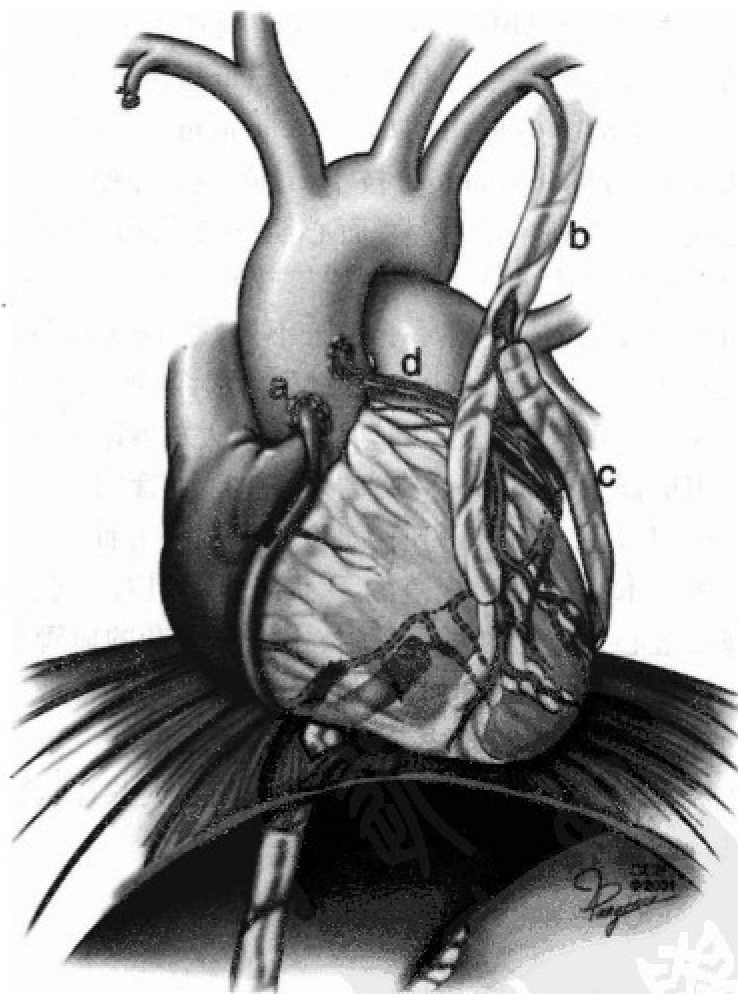


图71-1 搭桥移植方法包括:反向隐静脉移植段连接主动脉与右冠状动脉(a);左乳内动脉搭桥移植连接冠状动脉前降支(b);右乳内动脉Y形搭桥移植,由左乳内动脉至冠状动脉回旋支(c);桡动脉搭桥移植,自主动脉至冠状动脉回旋支(d);以及原位胃网膜动脉搭桥移植至右冠状动脉后降支(e)。

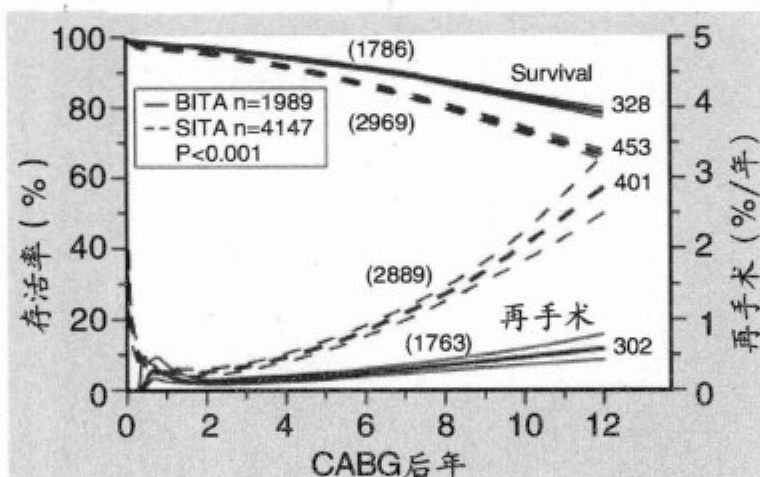


图 71-2 单支胸廓内动脉(SITA)(4147例)与双侧胸廓内动脉(BITA)(1989例)进行冠状动脉搭桥移植(CABG)的存活率与再手术率比较。BITA组病人存活率高而再手术风险低(二者 P 均 <0.0001)。

的通畅率高于静脉移植,故已广泛应用,但长期转归如何,现仍未详。胃网膜动脉原位移植的晚期通畅率也比静脉移植高,但因应用不易,尚未进入常规领域。

大多数CABG手术都是以全胸骨正中切口进行的,利用心肺转流(体外循环,cardiopulmonary bypass),主动脉横形钳闭(cross clamping)和心脏停搏液(cardioplegic solution)技术,暴露心脏并使之停搏,完成显微外科吻合手术,而心肌功能仍得到有效保护。近来提出的手术法是切口较小(微创手术),不用心肺转流(体外循环下心脏不停跳〈beating-heart〉或非体外循环〈off-pump〉手术)。迄今为止,微创手术在冠脉重建上还很少应用,但是从发展眼光来看,利用机器人(robotics)和新技术进行血管吻合,可能使小切口手术领域得到长足发展。另一方面,心脏不停跳手术则已成为规范的手术选项。但对严重和弥漫性冠心病患者,以不停跳技术完成复杂的血管重建还是比较困难的。但是心脏不停跳手术显然是可行的,而以非体外循环技术接受有效手术的病人范围已在扩大,对那些尚有主动脉粥样硬化之类共存病变的患者,非体外循环手术可能优点更为明显。

围手术期风险

CABG的死亡风险,与手术时缺血情况、左室功能、冠脉狭窄程度、心外动脉粥样硬化病、共存病变以及手术者经验、技巧和判断等相关。对心肌的有效保护,已使与心脏病轻重有关的风险大为减低。70岁以下、无严重并存病变的患者,在熟手操作下,无论是几支冠脉狭窄,一期CABG手术的死亡风险都在1%以下;左室功能失常也只会使死亡率稍见增高,除非已严重到射血分数<20%的程度。虽然如此,如果由于急性心肌梗死(MI)、不稳定型心绞痛以及经皮治疗有关的血管封闭等原因而使心肌缺血仍在发展,也会使手术风险增加。据美国(民间)胸科医师协会数据库一期CABG统计,择期性手术的死亡率为1.7%,"急诊"(urgent)手术为2.6%;"紧急"(emergency)手术为6%,"抢救"(salvage)手术为23.2%。非心脏并存病(主动脉粥样硬化,肾功能障碍,慢性阻塞性肺病,凝血系统障碍)严重时也会使围手术期风险增高。

CABG后最严重的手术后并发症是卒中,常与主动脉或心脑血管动脉硬化和动脉硬化性栓塞有关。提高对主动脉和冠状动脉硬化的警惕性,改进处理方法,包括非体外循环手术和升主动脉置换等,似能使过去的高危病人发生局灶性卒中的风险减低。胸骨正中切口的严重创口并发症不多见(1%~2%);肥胖、糖尿病和两侧胸廓内动脉移植时(特别是对糖尿病者)创口并发症发生较多。

晚期转归

CABG后的晚期转归与年龄、术前心脏病轻重、非心并存病变、动脉硬化进展和手术本身等有关。这些因素中,很多都能影响对治疗的选择。CABG虽能使由冠脉病变数目、左主干狭窄和左室功能水平等造成的长期存活率差异减少,但还不能消除这种差异。完全血管重建(所有狭窄的冠状动脉都作搭桥移植)和利用胸廓内动脉搭桥移植,能使长期存活率和临床症状得到改善。

病人在CABG后常能存活很长时间,80%以上病例已活到10年以上。在此期间,改变生活方式以控制动脉粥样硬化的发展,药物治疗控制高血压(第63章)和血脂(第211章),血小板抑制剂的应用(第33章)等,似都能使CABG的功效更为提高。

搭桥手术的适应证(表71-1)

CABG的目的是缓解症状,延长生命。据随机试验资料以及备择性药物与经皮治疗的推出,采用手术治疗的已更多趋向于病情复杂的病例,常涉及左主干

或3支病变、弥漫性冠脉狭窄、完全性血管闭塞、左室功能失常、糖尿病等情况。以单支血管病接受手术治疗的,一般都是左前降支(LAD)狭窄或其他疗法失败的病例。

缓解症状

有过心绞痛的病人,如可做搭桥移植的冠状动脉严重狭窄,由该动脉供血的心肌休息或应激时即有缺血,则CABG能使心绞痛得到可靠的缓解。随机试验证明:CABG后心绞痛的缓解,比其他备择疗法更为可靠。●体现"心绞痛等位发作"(angina equivalent)的间歇性心衰症状,也是缺血引起的,CABG解除这种缺血,也能使症状得到很好缓解。但休息时亦有心衰症状的病人,情况较为复杂,但多巴酚丁胺超声心动图(第51章)和正电子发射体层摄影(PET)(第52章)能鉴定出虽在"冬眠"但仍有生机的心肌(休息时缺血),可由搭桥移植改善困境,从而使心衰的症状减少。

表 71-1

冠状动脉搭桥术适应证

根据现有随机试验	
启用CABG还是药物疗法	证据水平
慢性稳定型心绞痛(轻至中度)	
为延长寿命	
左主干狭窄(≥50%直径)	A*†
3支病变(EF≥50%)	A*†
2支病变及LAD近端狭窄,EF≥50%或缺血	A*†
单支LAD近端狭窄及缺血	A*†
为解除症状	
虽经备择疗法治疗仍有明显心绞痛(冠状动脉明显狭窄并有缺血的客观证据)	A*†
不稳定型心绞痛	
为延长寿命及缓解症状	
多支病变(EF≥50%)	A*†
尚无随机试验	
CABG还是药物治疗	证据水平
为延长寿命	
严重心绞痛,多支病变,左室功能正常	B‡
作过CABG,现SVG或SVG-LAD多处又发生晚期狭窄	B‡
其他疗法治疗无效的急性ST段抬高性MI	C
危及生命的室性心律失常	C
PTCA失败,缺血仍在发展	C
CABG加手术用于其他心脏情况	C
为缓解症状	
作过CABG现虽经药物治疗仍有病废性心绞痛	B

*个人随机试验。
†随机试验的荟萃分析。
‡对比性观察试验。
CABG=冠状动脉搭桥移植术;EF=射血分数;LAD=(冠状动脉)左前降支;PTCA=经皮冠状动脉腔内成形术;SVG=隐静脉移植物。

存活率

随机试验

慢性稳定型心绞痛

轻至中度慢性稳定型心绞痛病人的随机试验表明:左主干直径狭窄>50%,3支病变,2支病变并有近端LAD损害,左室功能失常,运动试验强阳性(第67章)等情况时,开始即以CABG治疗的病例,比开始以药物治疗的病例存活率高。这些随机试验的荟萃分析也提示:CABG可使一切近端LAD损害和心肌缺血的病人存活率提高。●这些病人即使尚无严重症状,也应高度考虑搭桥手术。试验期间,对有严重心绞痛的病例不作随机安排,而是进入观察研究组,结果发现3支和3支病变而左室功能正常或异常病人,CABG可使存活率提高。但自以上试验完成以来,药物、干预和手术疗法都已取得明显进步。

不稳定型心绞痛和非ST段抬高的心肌梗死

搭桥手术推出的早年,对不稳定型心绞痛病人的紧急手术曾使死亡和MI风险增高。以后随着治疗的发展,急性缺血性综合征先以药物或主动脉内气囊反搏控制,使得择期施行的手术增多。血流动力学情况稳定的病人,无论心绞痛是稳定还是不稳定型的,手术风险都是相似的。现有资料提示不稳定型心绞痛及非ST段抬高的急性MI都可采取积极的治疗手段,包括必要时CABG(第68章,第69章)。●

未做随机试验的缺血综合征

急性心肌梗死和经皮介入治疗失败

对ST段抬高的急性MI病人,溶栓疗法、急性血管造影和一期经皮介入治疗的推出,意味着CABG已很少用于紧急血管重建。但在溶栓及经皮介入治疗未能取得再灌注的急性情况下,缺血仍在发展,大片心肌仍受威胁,可能仍需CABG。完全MI者,如未梗

死心肌区仍持续缺血引起梗死后心绞痛或血流动力学情况失稳，可能也需 CABG。心肌坏死的机械性并发症包括乳头肌破裂、室间隔破裂、心肌游离壁破裂等，都是危及生命的紧急情况，一般都应急诊手术修复缺损，此时也常同时完成 CABG（第 69 章）。

经皮介入治疗失败

冠状动脉内放置支架的治疗技术的推出，使得须以紧急 CABG 及时处理经皮冠脉介入治疗失败的情况已经减少（第 70 章）。目前认为紧急 CABG 的适应证是供应相当数量心肌的血管关闭或濒临关闭。

冠状动脉再次搭桥术

自身动脉或搭桥移植物发生新狭窄的病人，缺血综合征又会复发。对静脉移植物粥样硬化的观察研究发现：这是一种不稳定损害，常引起严重心脏事件，特别是危及 LAD 或多支血管时，再次手术似能提高这些病人的存活率。再手术比初次手术难度更大，也更危险，但在有大量再手术经验的医疗中心里，现在风险也已接近初次手术的病例。经皮冠脉介入治疗（血管成形术）治疗病人自身血管狭窄常能收效，但治疗静脉移植物病变的效果就要逊色得多（第 70 章）。

并存心脏病

在为心脏瓣膜病（第 72 章）和主动脉病（第 75 章）施行心脏手术时，常规疗法是对血管造影显示狭窄区达管腔直径 50% 以上的大冠状动脉作搭桥移植。现在对这类情况尚未作过随机试验，所以这些适应证对动脉粥样硬化的自然病史来说虽是合理的，但仍是根据工作中的一致意见而不是以统计数字为依据提出的。

冠状动脉搭桥手术还是经皮冠状动脉介入治疗

CABG 和经皮冠脉介入治疗（PCI）都是对冠状动脉病的备择性解剖疗法，各有利弊。PCI 的操作前后发病率较低，院内停留时间短，初期费用也较低，但对大多数多支病变患者来说，PCI 难以实施，达到血管完全重建的目标也不如 CABG。PCI 初始取得成功，但受治血管早期再狭窄也会影响到远期转归，终因症状复发而需再次血管重建，费用随之增加。CABG 的缺点是初期发病率高，住院时间长，费用也较高，但由此达到的血管重建，更完全、更可靠也更持久，似能抵消以上不足。

比较初期 PCI 和初期 CABG 的随机试验，已使很多这方面的观察得到证实和量化。[2,3] 如"搭桥术血管成形重建研究"（BARI）课题组的研究指出：多支病变患者中，约 60% 由于解剖特征不利于 PCI 而被排除在可被随机编组的病例之外，经过 7 年随访，PCI 病人发生心绞痛和需要再次血管重建处理的，都比 CABG 明显为高（PCI 60% 而 CABG 为 13%），PCI 病人转而施行 CABG 的是 34%。

"BARI"试验中这些经过选择的病人以 PCI 和 CABG 治疗，存活率是相等的，但糖尿病人例外。他们中间，以 PCI 治疗的存活率，明显低于以 CABG 治疗的病例。但自"BARI"课题完成以来，PCI 和 CABG 的转归又都有了进步。因此表 71-1 中所列 CABG 的有些适应证，如果解剖情况适合，现在 PCI 也可列为备择疗法（第 70 章）。

A 级论证文献

❶Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effects of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. Lancet, 1994, 344: 563 - 570.
冠状动脉搭桥移植术对存活率的影响：随机试验 10 年结果评述（专题研究报告）。

❷Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitor tirofiban. N Engl J Med, 2001, 344: 1879 - 1887.
以糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂替罗非班治疗的不稳定冠脉综合征病人，早期介入和保守疗法的比较。

❸The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation

(BARI) by treatment and diabetic status. J Am Coll Cardiol,2000,35:1112 - 1129.
BARI 课题组由治疗和糖尿病情况分析搭桥血管成形术7年转归。

❹Diegler A,Thiele H,Falk V,et al. Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. N Engl J Med,2002,347:561 - 566.
安置支架与微创搭桥术治疗冠脉左前降支狭窄的比较。

推荐阅读

Charlson ME,Isom OW. Care after coronary artery bypass surgery. N Engl J Med,2003,348:1456 - 1463.
冠状动脉搭桥术后处理,重点讨论药物治疗问题。

Eagle KA,Guyton RA,Davidoff R,et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft sugery:A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Cimmittee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). J Am Coll Cardiol, 1999,34:1262 - 1347.
美国心脏学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)为不同临床情况下冠状动脉搭桥术适应证提出的指导性意见。

Gibbon RJ,Chatterjee K,Daley J,et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Management of Patients with Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol,1999,33:2092 - 2197.
ACC 和 AHA 专家组为慢性稳定型心绞痛病人的治疗提出的指导性意见,这也是搭桥手术最常见的适应证。

Lytle BW,Blackstone EH,Loop FD,et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. J Thorac Cardiovasc Surg,1999,117:855 - 872.
胸廓内动脉移植对搭桥术后长期转归的影响,本文是规模最大的研究。

(王贤才 译;王小磊,严丽洁 校)

第 72 章

心脏瓣膜病

Blase A. Carabello

心脏瓣膜开放时，血液可以通过心脏不受阻碍地向前流动，关闭时则可防止血液反流。大多数心脏瓣膜病，要么是由于瓣膜狭窄而阻碍血液向前流动，要么是由于关闭不全而造成血液反流。瓣膜狭窄使左或右心室承受过重的压力负荷，因为它们必须比正常付出更大的压力，才能克服阻碍，向前驱动血流。瓣膜关闭不全则使心脏承受过重的容量负荷，因为它们必须驱动更多血液，以补偿反流的血量。瓣膜病严重时，这些血流动力学负担能造成心室功能失常、心力衰竭和猝死（表 72-1）。严重心脏瓣膜病的确切治疗，几乎都是恢复瓣膜的机械功能。

主动脉瓣狭窄

病因

二叶式主动脉瓣及其他先天性异常主动脉瓣

群体中，约 1% 个体是带着二叶式主动脉瓣（bicuspid aortic valve）出生的，以男性更为突出（第 65 章）。这种瓣膜异常，出生时虽不引起血流动力学紊乱，但是随着年龄的增长，瓣膜也会发生改变：约 1/3 瓣膜发生狭窄，另 1/3 关闭不全，其余则只会造成轻微的血流动力学异常。造成二叶式主动脉瓣狭窄的起始因素是什么，仍未明了，但最终是使瓣叶增厚、钙化，影响开放而形成狭窄，通常是在 40 岁以后发生的。

由单叶、二叶甚至异常三叶瓣造成的先天性主动脉瓣狭窄，有时儿童时期即有症状，青春期前，即需矫治。有些先天性主动脉瓣狭窄，直到成年才被察觉，以致延至三、四十岁时才能作出诊断。

三叶主动脉瓣狭窄

有些人出生时似为正常的三叶式主动脉瓣（tricuspid aortic valve），也像二叶式主动脉瓣时那样，发生肥厚和钙化。原来正常的三叶式主动脉瓣如果发生狭窄，一般都在 60～80 岁时发生。二叶式和三叶式主动脉瓣狭窄和钙化，过去认为是退行性变（degeneration）引起的，现在已很清楚：此型主动脉瓣狭窄与冠心病相似，也是活动性炎症过程造成的。这个观点已经得到很多证据的支持。首先，主动脉瓣狭窄的起始损害与冠心病的粥样斑块（plaque）很相似。其次，二者都以高血压和高脂血症为其发生的危险因素。第三，主动脉瓣钙化与冠状动脉钙化的相关性极高。第四，主动脉瓣狭窄最重的病人，C 反应蛋白水平也最高。最后，“他汀类”（statins）药物似能延缓主动脉瓣狭窄的发展。

风湿性心脏瓣膜病

在发达国家，由风湿性瓣膜病所致主动脉瓣狭窄已甚罕见。这样的病人，几乎同时都还能发现二尖瓣的病变。

病理生理及其与症状的关系

有无主动脉瓣狭窄的典型症候（心绞痛、晕厥、心衰症状等），是决定其自然病程的关键。症状发生前，存活率与正常群体相似，猝死实罕有之。一旦发生典型症状，寿命急剧下降。约 35% 主动脉瓣狭窄病人是以心绞痛出现的。如不做主动脉瓣置换，其中 50% 患者将于 5 年内死亡。约 15% 病人出现晕厥，如不做主动脉瓣置换，他们中间 50% 不出 3 年即可死亡。以充血性心力衰竭症状出现的50% 患者中，如

表 72-1

严重心脏瓣膜病简况

	主动脉瓣狭窄	二尖瓣狭窄	二尖瓣反流	主动脉瓣反流
病因	二叶或三叶瓣特发性钙化 先天性 风湿性	风湿 瓣环钙化	二尖瓣脱垂 腱索破裂 心内膜炎 缺血性乳头肌功能失常或破裂 胶原血管病(综合征) 继发于左室心肌病	主动脉环扩张 高血压 心内膜炎 Marfan 综合征 强硬性脊椎炎 主动脉夹层形成 梅毒 胶原血管病
病理生理	左室压力负荷过重,代偿性左室肥厚 病情发展,冠脉血流储备减低或致心绞痛 肥厚及后负荷过重导致左室收缩及舒张功能皆失常	左室流入受阻使左房压力增高,心排出受限,有如左室衰竭。 二尖瓣阻塞使右室压力负荷加重 肺循环高压时右室压力负荷过重更为加剧	左室容量负荷增加,致使心室离心性肥厚、扩张,心搏量增加 容积负荷过重,终将导致左室功能失常	**慢性** 心搏总量增加,循环动力亢进,引起收缩期高血压,压力及容量负荷皆过重。代偿机制为向心和离心性肥厚 **急性** 由于心脏尚未扩张,无动力亢进征象。左室舒张压增高,二尖瓣提前关闭,左室缺血及衰竭加重
症状	心绞痛 晕厥 心衰	呼吸困难 端坐呼吸 PND 咯血 声音嘶哑 浮肿 腹水	呼吸困难 端坐呼吸 PND	呼吸困难 端坐呼吸 PND 心绞痛 晕厥
体征	收缩期射血性杂音,向颈部放散 颈动脉上行支迟延 出现 S_4,S_2 柔和或反常	开瓣音后继以隆隆样舒张期杂音 S_1 响亮 右室抬举 P_2 响亮	心尖部全收缩期杂音,向腋窝放散,S_3 PMI 移位	**慢性** 舒张期吹风样杂音 循环动力亢进 PMI 移位 毛细血管搏动征 DeMusset 征等 **急性** 舒张期短促的吹风样杂音 S_1 柔和 左房增大 左室肥厚
胸片	靴形心 侧位片可见主动脉瓣钙化	心左缘平直 心右缘双重密度 Kerley B 线 肺动脉增大	心脏增大	**慢性** 心脏增大 主动脉解旋 **急性** 肺充血,心脏大小正常
心电图	左房增大 左室肥厚	左房增大 右室肥厚	左房增大 左室肥厚	左房增大 左室肥厚
超声心动图	向心性左室肥厚 主动脉瓣叶分离减低 严重病例多普勒示平均压差大多≥50 mmHg	二尖瓣叶活动度减低 严重病例瓣膜面积大多≤1.0 cm^2 三尖瓣多普勒可见肺动脉高压	慢性严重病例左室及左房增大 多普勒示大量反流	**慢性** 左室增大 多普勒示大量射血 PHT < 400 ms **急性** 左室小,二尖瓣关闭早

表 72-1

严重心脏瓣膜病简况(续)

	主动脉瓣狭窄	二尖瓣狭窄	二尖瓣关闭不全	主动脉瓣关闭不全
心导管	LVEDP 增高 跨主动脉压差 50 mmHg 严重病例 AVA 大多≤0.7 cm^2	肺毛细上管楔压增高 严重病例跨二尖瓣压差大多>10 mmHg MVA<1.0 cm^2	心室造影染料反流进入左心室 肺毛细血管楔压增高	脉压差大 主动脉造影染料向左室反流 一般不必作此检查
内科疗法	勿用扩血管剂 不能手术病例:洋地黄,利尿剂,硝酸甘油	轻度症状可用利尿剂 房颤时抗凝 洋地黄,β 受体阻滞剂,维拉帕米或地尔硫草控制心率	急性病人扩血管剂 慢性病人尚无确切治疗可言(但常用扩血管剂)	**慢性** 无症状且左室功能正常者扩血管剂 **急性** 扩血管剂
手术指征	严重病例已有症状发生(见正文)	出现轻度以上症状 出现肺动脉高压 发生持续性心房颤动	出现症状 EF<0.60 ESD≥45 min	**慢性** 出现症状 EF<0.55 ESD≥55 min **急性** 即使只有轻度心衰 二尖瓣提前关闭

AVA=主动脉瓣面积;EF=射血分数;ESD=收缩末直径;LVEDP=左室舒张末期压力;MVA=二尖瓣面积;PMI=最大搏动点;PND=阵发性夜间呼吸困难;PHT=压力减半时间。

不做瓣膜置换,约半数将于 2 年内死亡。总起来说,一旦发生主动脉瓣症状,如不作瓣膜置换,只有 25% 能活过 3 年,每年猝死概率则视病情而异:以心绞痛出现者为 10%,以晕厥出现者为 15%,以心衰出现者 25%。因此及时识别症状,并对主动脉瓣狭窄的轻重进行检查评估,是处理此症的关键。

正常主动脉瓣面积为 3~4 cm^2,瓣口减低到正常约 1/3 前,血流动力学改变甚微,达到或超逾 1/3,就会在左室和主动脉瓣间产生收缩期压差(systolic gradient)。而正常情况下,收缩期左心室和主动脉压几乎是相等的。但在主动脉瓣狭窄时,左室腔内压力必须增加到超逾主动脉压力,才能向前驱动血流,通过狭窄的瓣膜,并在下游形成一定压力(图 54-1)。随着瓣口面积的变小,压差幅度将呈几何级数的增长。如心排出量正常,瓣口面积由 1.5 减至 1.3 cm^2 时,压差由 10 激增至 15 mmHg;瓣口面积减至 1.0 cm^2 时,压差约为 25 mmHg;瓣口面积减至 0.8 cm^2 时,压差 50 mmHg;0.6 cm^2 时为 70 mmHg;0.5 cm^2 时可达 100 mmHg。主动脉瓣狭窄的进展快慢,个体差异甚大。有些病人可在多年内保持稳定,有些病人每年压差增长可达 15 mmHg。

针对主动脉瓣狭窄时左室压力增高的主要代偿反应,是左室发生的向心性肥厚。按 Laplace 公式,应力(s)=压力(p)×半径(r)/2×厚度(th),说明任何单位的左室心肌承受的作用力(后负荷),与心室压力和半径为正相关,而与室壁厚度为反相关。故压力增加可因左室室壁厚度(向心性肥厚)的增加而抵消。左室射血分数的决定因素是收缩性能和前后负荷。如后负荷得以正常,则虽有压力负荷过重,亦可因向心性肥厚的发生而有助于射血分数和心排出量的保持。但是肥厚虽显然具有代偿功能,也有病理作用,主动脉瓣狭窄的典型症状,部分亦缘于此。

心绞痛

一般说来,如心肌缺血,致使左室需氧量(及其他营养素需求量)超逾供应量(可由冠脉血流量推知),即可发生心绞痛。正常情况下,冠状血流量可以增长 5~8 倍,以适应最大代谢需要量,但在主动脉瓣狭窄时,这种储备就会受到限制。冠脉流量储备减低,可能是由于向心肌内生长的毛细血管量相对稀少,不能满足左室肥厚室壁的需要,或者是由于左室舒张末期压力增高,致使通过冠脉血流的压差减低。很多主动脉瓣狭窄病人,心外膜冠状动脉虽正常,仍有心绞痛发生,可能是冠脉血流储备有限所致。还有些病人的心绞痛则是由于室壁肥厚不足致使壁应力增加,而应力是决定心肌耗氧量的关键因素,终因需氧量增高而有心绞痛发生。

晕厥

患者常因脑灌注不足而发生晕厥。主动脉瓣狭

窄的晕厥,一般都与劳累有关。如劳累促使末梢总阻力减低,未能由心排出量的增加取得补偿(因为排出量受制于左室流出道的阻塞),二者联合作用,终使体循环血压和脑灌注减低而陷于晕厥。此外,运动时的左室高压还能激起系统性血管减压反应,而使血压下降,发生晕厥。心律失常(可能为劳力性缺血所致)亦可引起低血压和晕厥。

心力衰竭

主动脉瓣狭窄时,心肌收缩性能(contractility)失常(收缩衰竭)和不能正常舒张(舒张衰竭)都能引起症状。心室收缩程度是由心肌收缩性能和后负荷控制的。主动脉瓣狭窄时,收缩性能(心肌收缩力即产生肌力的能力)常已减低。而收缩性能失常的发生机制,则可能为钙调理失常、微管聚合作用亢进(microtubular hyperpolymerization)对肌细胞加予的内黏滞负荷(internal viscous load)以及心肌细胞缺血。有些病人的收缩性能正常,但其肥厚程度不足,未能使室壁应力达到正常而导致后负荷过重。后者则能抑制射血而使前向性排出减少,导致心力衰竭。

室壁厚度增加虽有助于应力恢复正常,但却会使舒张僵硬度(diastolic stiffness)增加。此时即使心肌质地仍属正常,也要具备更高的充盈压,才能促使厚实的心室充盈。随着主动脉瓣狭窄的加重,胶原沉积也会使心肌变得僵硬而使舒张功能更为失常。

诊断

体检

主动脉瓣狭窄通常是由体检时听到典型的收缩期射血性杂音而首先想到的。此杂音以主动脉瓣区最响,并向颈部放射。有些病例的杂音可在胸骨处消失,而在左心室尖复出,因而可能误认为尚有二尖瓣关闭不全的杂音存在(Gallivardan 现象)。杂音强度

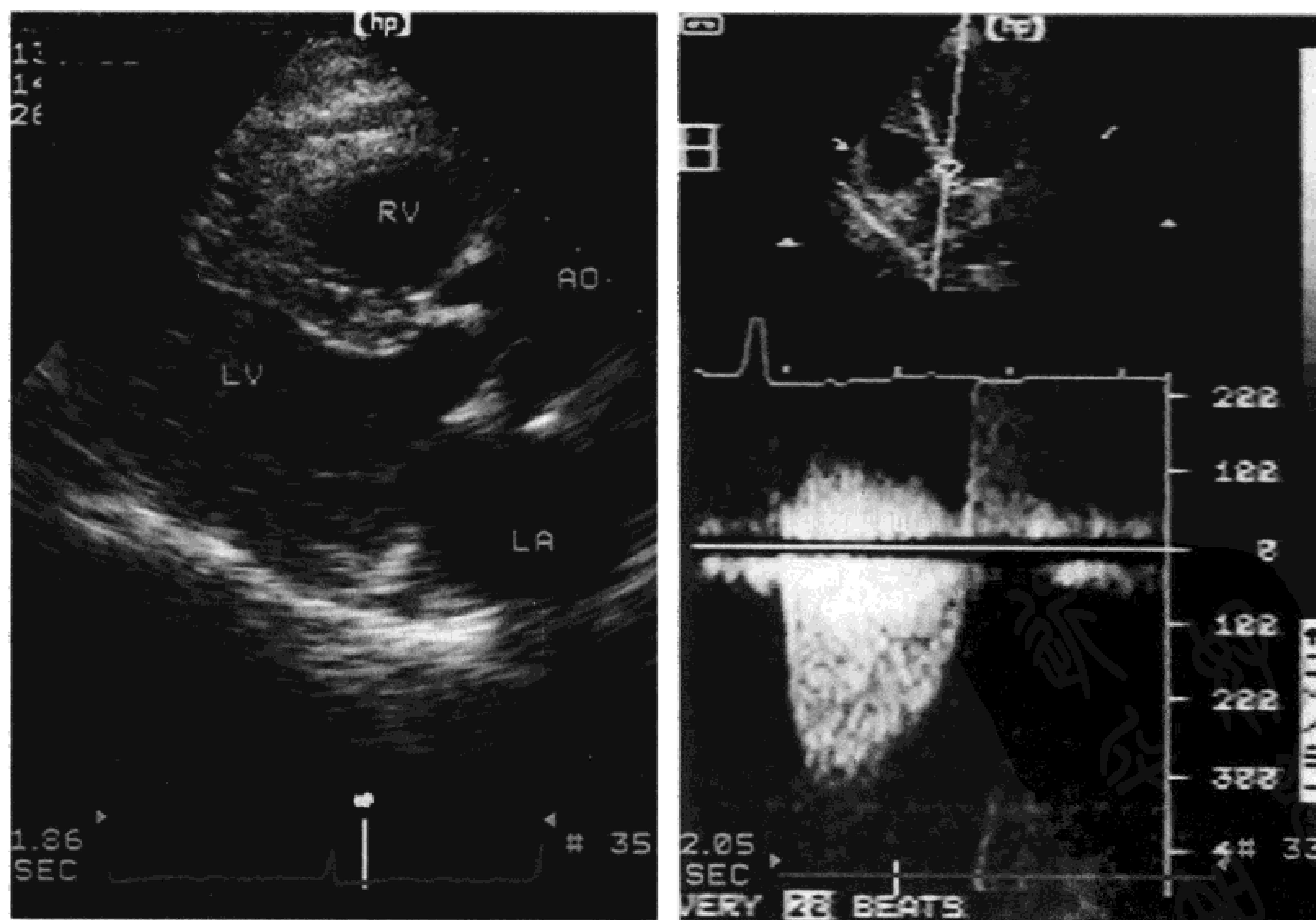


图 72-1 一位主动脉瓣狭窄病人的多普勒超声心动图。左图可见主动脉瓣瓣叶肥厚,圆顶状突出于主动脉,而使收缩期开放受限。右上为多普勒指示器经主动脉的心尖部4个心腔的缩影,右下为连续波光谱多普勒信号,高峰速度为3 m/s。最大瓣膜压差为 4×3^2 即36 mmHg。(Anthony DeMaria 医师惠赠。)

可随心动周期的延长而加强，因为周期长主动脉血流量亦大。轻度狭窄时，杂音以收缩早或中期最强。随着狭窄的加重，杂音强度不断在收缩期后移。体检时最能提示主动脉瓣狭窄的线索，可能就是颈动脉搏动的延后和容量的减低（图 46-2），但高龄病人颈动脉僵硬度增加，可能出现颈动脉上行支正常的假象。主动脉瓣狭窄时，左室心尖搏动并不移位，但会增大而有力。触诊时如发现左室心尖部搏动有力，同时颈动脉搏动则迟延而减弱，是提示严重主动脉瓣狭窄的重要线索。主动脉瓣狭窄时，S_1 一般正常。先天性主动脉瓣狭窄时，如瓣膜尚未钙化，S_1 后可能继以收缩期射血性喀喇音（ejection click）。如发生钙化，瓣膜开放和关闭皆差，主动脉瓣成分消失，S_2 可能变成单一性。有时由于左室功能失常，排空迟延，S_2 可能出现反常分裂（paradoxical splitting）。S_4 奔马律常见。肺动脉高压及右心衰竭体征，在晚期病例中亦极常见。

由于疏漏显症性主动脉瓣狭窄可以造成严重后果，因此只要查体所见不能除外主动脉瓣狭窄的可能，就要在超声心动检查中，保持高度警觉。无症状病人如有可疑杂音，亦可受惠于早期诊断，故对早期症状和体征，亦需提高警惕。一旦确诊，即可安排预防措施，防止细菌性心内膜炎的发生（第 310 章）。

非介入性检查

主动脉瓣狭窄病人的心电图改变一般皆为左室肥厚。但有些病例主动脉瓣狭窄虽甚严重，心电图上并无左室肥厚表现，也许是由于左室尚无扩张之故。左房改变常见，这是由于左室僵硬，左房后负荷增加，促使左房扩大所致。

主动脉瓣狭窄时，胸片常无诊断意义。心廓影一般不见增大，但可呈靴形。晚期病例可见心脏扩大和肺充血。侧位胸片可见主动脉瓣钙化。

超声心动图

超声心动检查意义殊大，可以揭示左室肥厚程度、收缩期射血功能和主动脉瓣情况（图 72-1）。多普勒检查是以改良 Bernoulli 公式（压差 $=4\times$ 流速^2）来检测狭窄程度（第 51 章）。血液自左室体部流经狭窄瓣膜时，只有提高流速才能保持容积不变。多普勒即可测得流速增加而对瓣口压差作出评估。左室收缩功能尚好的病人，主动脉高峰流速可用于临床预后评估。流速 $\leqslant 3.0$ mL/s 时今后 5 年不致发生症状，而流速 $\geqslant 4$ mL/s的病人，一般会在 2 年内发生症状。

运动试验

主动脉瓣狭窄病人如有症状，运动试验虽应禁忌，因为发生并发症的风险甚大，但对无症状病人小心进行的运动试验，正在受到关注。因为它常能发现潜伏症状及血流动力学失衡的情况，而在日常活动中是不会被发现的。严重主动脉瓣狭窄者运动诱发低血压或症状，是考虑主动脉瓣置换的指征。轻至中度主动脉瓣狭窄时，应注意追查运动受限的其他原因。

心导管检查

如超声心动显示主动脉瓣狭窄严重，病人有一种以上典型症状，就应作主动脉瓣置换。由于主动脉瓣狭窄病人常已进入冠心病常见的年龄组，故手术前一般皆应由心导管完成冠状动脉造影。如血流动力学诊断尚未明确，亦应由右心及左心导管，检测跨主动脉瓣压力阶差和心排出量，以由 Gorlin 公式计算主动脉瓣面积：

$$A = \frac{CO/SEP \times HR}{44.3\sqrt{h}}$$

式中 CO = 心排出量（mL/min）；SEP = 收缩射血期（秒）（systolic ejection period）；HR = 心率；h = 平均压差。

治疗

手术

主动脉瓣狭窄的唯一有效疗法是主动脉瓣置换（aortic valve replacement）。前已指出：主动脉瓣狭窄一旦发生症状，不作主动脉瓣置换，3 年死亡率已达 75%。但只要完成瓣膜置换，存活率即可接近正常。即使耄耋老人，亦可受惠于瓣膜置换，除非尚有其他伴随疾病而无法手术，因此不要只是由于年龄而放弃手术，亦不应因射血分数减低而放弃瓣膜置换，因为瓣膜置换后，由于瓣膜狭窄而发生的后负荷过重即可缓解，射血功能亦常有重大改善。主动脉瓣口压差甚小而射血分数大为减低的病例当另行考虑，因为此时衰竭的左室，虽面对轻至中度狭窄，亦开启乏力，故对瓣膜狭窄的评估可能失之过高。这类病例的左室心肌功能失常可能另有原因，也可能是病情已极深重，虽作瓣膜置换，亦难以恢复。但是也有证据显示，即使这类病人，

有些精心选择的病例仍可受惠于主动脉瓣置换。

气囊主动脉瓣切开术

获得性钙化性主动脉瓣狭窄时,瓣叶受限是由于瓣叶本身钙盐沉积厚重,并非连接点融合(commissural fusion)所致。故气囊主动脉瓣切开术(balloon aortic valvotomy)改善此型狭窄相对无效,残余压差常在30~50 mmHg,瓣膜面积1.0 cm^2。术后死亡率与未治患者相似。因此气囊主动脉瓣切开术只能用做姑息性处治,如患者由于伴随病变无法或不能从事瓣膜置换,而又因其他非心脏性原因,必须使狭窄取得暂时性缓解时。

内科疗法

主动脉瓣狭窄时唯一内科治疗指征是抗生素预防细菌性心内膜炎(第310章)。除此以外,病人要么没有症状无需治疗,要么因有症状而需手术。心衰病人等待手术,可慎用利尿剂以缓解肺充血。亦可慎用硝酸盐以治疗心绞痛。扩血管剂特别是血管紧张素转化酶抑制剂,虽说是心衰治疗的里程碑,但皆不宜用于主动脉瓣狭窄。流出道固定型瓣膜阻塞时,扩张血管可使阻塞远端压力减低而心排出量并未增加,可能引起晕厥,如手术或瓣膜成形术未成功或未能施行,可以洋地黄及利尿剂改善症状,但应了解:此举是不能延长病人预期寿命的。

二尖瓣狭窄

病因

获得性二尖瓣狭窄(mitral stenosis)的病因几皆为风湿性心脏病。二尖瓣环重度钙化,偶亦可致狭窄,而并未受累于风湿。二尖瓣狭窄发病率女子约为男子的3倍,一般皆在40~50岁时发生。在发达国家,由于风湿热发生渐少,此症已不多见,但在发展中国家,风湿热常见,此症发生仍多。

病理生理

正常在舒张期开始时,左房与左室之间的短暂压差,促使左室充盈。早期充盈后,左房与左室压力趋于相等,二尖瓣狭窄时,左室充盈受阻,左房压力增高,左房与左室间压差持续存在(图54-1)。由于左房压力增高(肺静脉压随之增高),血流进入左室受限,故心排出量减少。风湿性病变侵害心肌,左室心肌功能虽亦偶受累及,但心肌本身二尖瓣狭窄时大多还是正常的。不过也有约1/3二尖瓣狭窄病人,心肌功能虽称正常,左室射血功能则仍减低,这是由于前负荷减低(由于流入受阻)而后负荷增加(由于心排出量减低所致反射性血管收缩)的影响。

由于右室肌力主要用于驱使血流通过二尖瓣,故将承受跨二尖瓣压差的过重压力负荷。由此继发(但尚可逆)的肺血管收缩,则使肺动脉压更为增加,右室负荷亦更加重。故随着二尖瓣狭窄的加剧,终将陷于右室衰竭的境地。

诊断

病史

二尖瓣狭窄病人一般要到瓣膜面积减低到正常4~5 cm^2 的1/3左右时,才会发生症状。出现典型的左心衰竭症候如劳力性呼吸困难、端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难(paroxysmal nocturnal dyspnea)。随着病情的发展,发生右心衰竭,常有腹水和水肿。当左房压力增高,致使支气管小静脉吻合破裂时,即有咯血症状,这在二尖瓣狭窄时是很常见的,但在其他病因性左房高压时则鲜有之。有些病例左房高度增大,压迫左喉返神经而致声音嘶哑(Ortner综合征),压迫食管则可致咽下困难。

查体

二尖瓣狭窄体征虽甚典型而有诊断意义,但因听诊改变隐晦不清而致诊断疏漏者亦诚有之。心前区触诊心尖搏动不明显。如已发生肺动脉高压和右室肥大,则体检可见胸骨旁抬举(parasternal lift)。S_1 响亮甚为突出,可能是本病的最显著体征。S_1 亢进是由于二尖瓣口压差的存在,使瓣膜在整个舒张期都保持开放状态,至心室收缩时完全开放的瓣膜关闭,产生响亮的关闭音。极度晚期病人,二尖瓣损害至为严重,无论开放或关闭皆有窒碍,S_1 即可变柔和。S_2 正常即可分裂,肺动脉高压时肺动脉瓣成分的强度增加。左心 S_3 和 S_4 奔马律反映左室快速充盈时的心室和心房成分,二尖瓣狭窄时则极罕见,因为瓣口狭窄阻碍心室快速充盈。S_2 后常继以开放性拍击音

(opening snap),二者距离大小可以推知左房压力,故可从中窥悉二尖瓣狭窄程度。左房压力愈高,心室舒张早期左房压力与左室压力的下降取得平衡愈快。二尖瓣开放和开放性拍击音就是到达平衡点时产生的。因此左房压力增高时,开放性拍击音紧依 S_2 而出现(0.06 秒)。反之,如左房压力尚较正常,拍击音出现就较迟(0.12 秒),节奏有如 S_3 奔马律。开放性拍击音后继以典型的低音调舒张早期二尖瓣狭窄的隆隆样杂音,狭窄程度加剧时,此杂音亦随之而延长。如病人休息时心脏排出量较低,此杂音可能听不到。但轻微运动如等长握力运动(isometric handgrip),即可使杂音增强。窦性心律的病人,心房收缩可使杂音出现收缩前增强。发生肺动脉高压时 S_2 的肺动脉瓣成分增强。响度与主动脉瓣成分相等或更强。肺动脉高压时,常能听到肺动脉瓣关闭不全的舒张期吹风样杂音(Graham Steell 杂音)。但也有很多病人,同时伴有轻度主动脉瓣关闭不全的杂音而被误作此杂音。右室衰竭时,颈静脉压增高,并可有腹水和水肿。

非介入性检查

窦性心律的病人,心电图上常能见到左房异常的改变。已有肺动脉高压者,常能发现右室肥厚。

胸部 X 线片上,左房增大可使心左缘平直,心右缘则因右房与左房廓影重合而出现双重密度。肺静脉高压时血管增生。还可能见到 Kerley B 线,系慢性静脉充血时肺间壁增厚所致。

超声心动图上,二尖瓣影像显示殊佳,是确诊此症的最重要诊断工具(图 72-2)。几乎所有病例皆可由经胸(必要时经食管)超声心动检查作出诊断,并对狭窄轻重作出精密评估。像主动脉瓣狭窄一样,二尖瓣狭窄也能由瓣口压差的测定,根据改良 Bernoulli 原理作出定量评估。如计算或测得的瓣膜面积 > 1.75 cm^2,视为轻度狭窄;1.25 ~ 1.75 cm^2 为中度狭窄,1.0 ~ 1.25 cm^2 为中重度狭窄,<1.0 cm^2 为重度狭窄。

超声心动检查时,还能确定狭窄病变是否适合气囊瓣膜切开术(见后文)。即使只是轻度三尖瓣关闭不全,亦可由收缩期三尖瓣口压差评估肺动脉压,这是二尖瓣狭窄时的重要预后因素,肺动脉压增高时,预后不良。

心导管检查

检测二尖瓣狭窄轻重,一般无需心导管检查。但由于很多二尖瓣狭窄病人都已进入可能发生冠心病的年龄段,如预计将做心脏手术,或病人同时伴有心绞痛症状,一般都会做冠状动脉造影。这类病例往往由左心和右心插管印证二尖瓣口压差,并由 Gorlin 公式计算瓣口面积(见上文)。

治疗

内科治疗

二尖瓣狭窄病人如无症状,且系窦性心律,即无需治疗。轻度呼吸困难和端坐呼吸,只需投入利尿

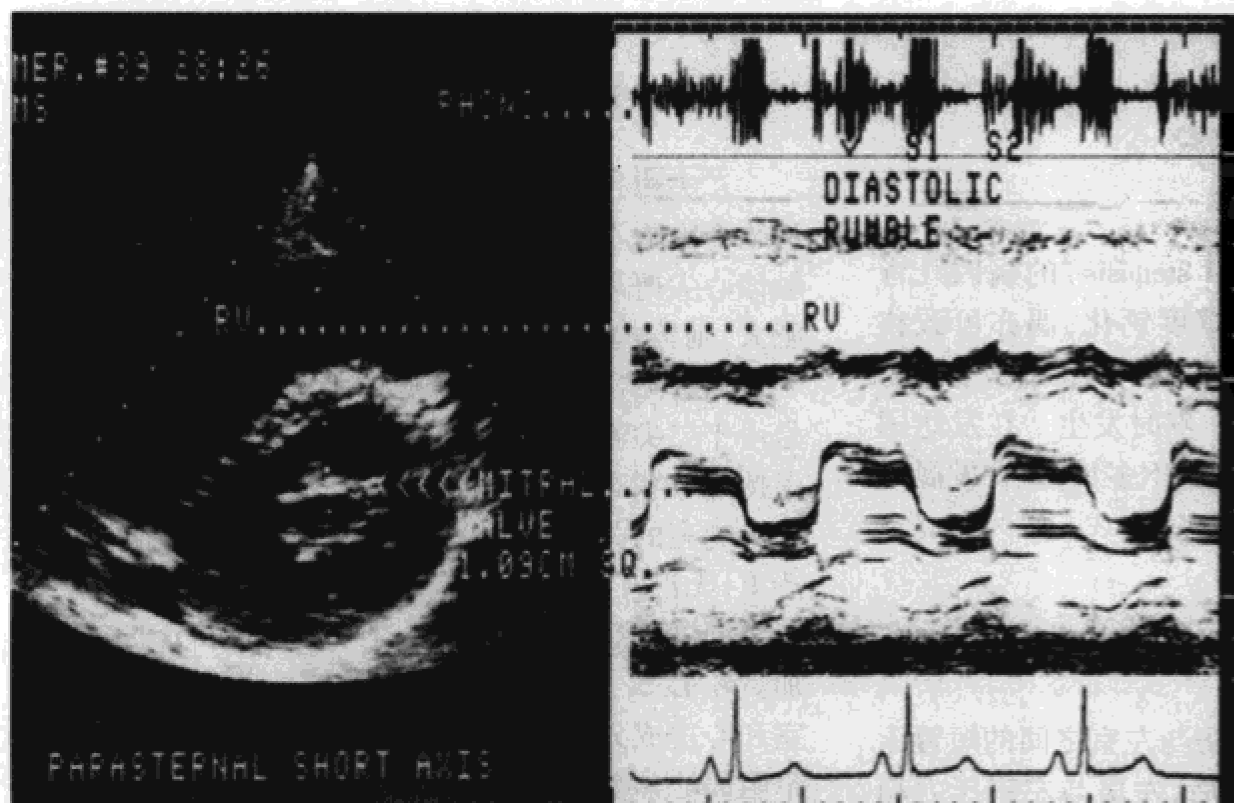


图 72-2 左为左心室短轴位摄取的二尖瓣狭窄。面积计测得的二尖瓣口面积为 1.09 cm^2。右侧的 M 型超声心动图已与左侧相应结构调准。可见舒张时二尖瓣开启受限,并有典型的舒张期隆隆样杂音。(由 Assey ME, Usher BW, Carabello BA. The patient with valvular heart disease. In Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR <eds>. Diagnostic and Therapeautic Cardiac Catheterization. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p709.)

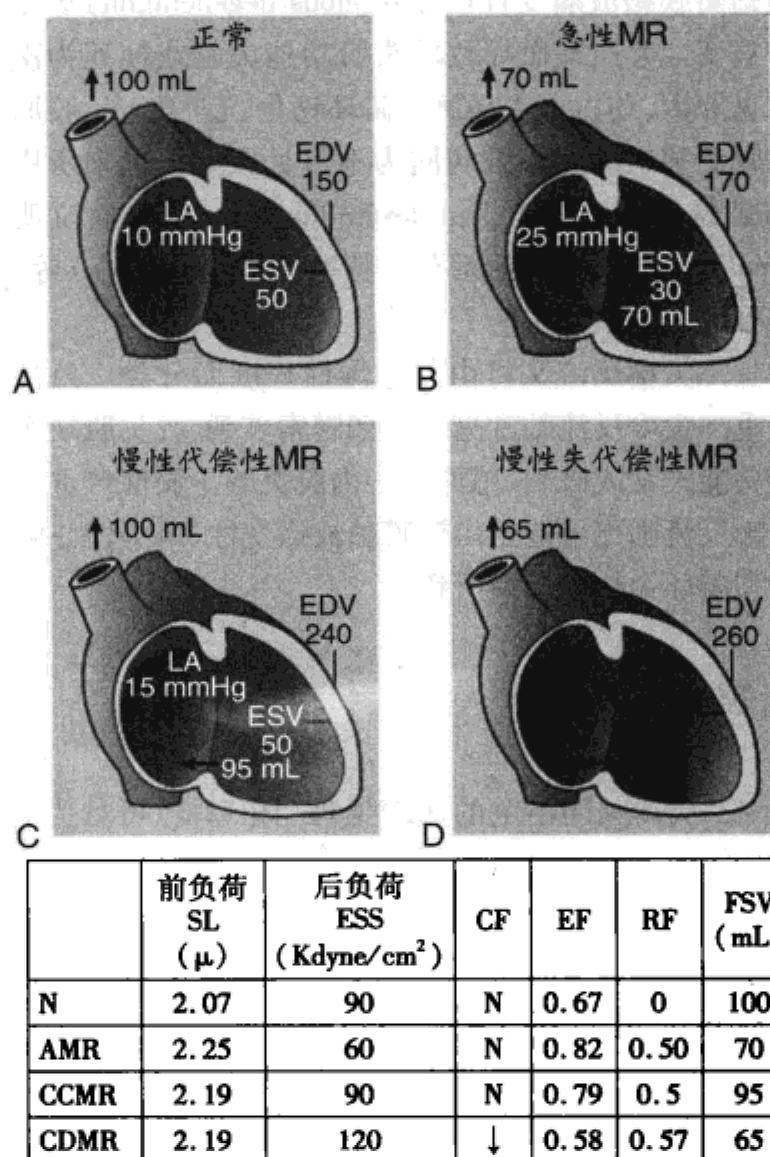
剂。一旦症状加重,已非轻度,或有肺动脉高压发生,则对狭窄施行机械性矫治,亦比药物治疗为宜,因为机械性干预可使症状严重的病人寿命延长。

发生心房颤动的二尖瓣狭窄病人,一般皆已失代偿,因为心率快速可使舒张期充盈时间减少,由此又会使左房压力增加,心排出量减低。因此应立即控制心率,急性心房颤动最好是输注地尔硫草(diltiazem)或艾司洛尔(esmolol),慢性心房颤动亦可口服地高辛、β受体阻滞剂或钙通道阻滞剂。一旦心率控制良好,即予抗凝,并以药物或直流电击恢复窦性心律(第59章)。如窦性心律未能保持,一般即作机械干预,以期在心房出路梗阻获得矫治后,尚能恢复窦性心律。

由于二尖瓣狭窄合并心房颤动的病人,极易发生系统性栓塞,故应以华法林(warfarin)抗凝,达到2.5~3.5的国际标准化比率(INR)。所有这类病人,抗凝治疗皆不可少,除非确有严重禁忌。

机械性治疗

一旦症状发展到纽约心脏病学会分级Ⅱ级早期以上,稍高于日常活动时即有症状发生,或有肺动脉高压发生,则除非解除狭窄,预后即属不良。对此经皮气囊瓣膜切开术(percutaneous balloon valvotomy)多数病例皆可收到良好效果。与主动脉瓣狭窄不同,二尖瓣狭窄时,瓣叶连合处亦有融合。气囊扩张的交界分离(commissurotomy)作用,可使瓣口面积明显增加,至少似能保持10年之久,改善程度相当于合适病人的闭合或开放式交界分离术。●是否适合气囊瓣膜切开,部分是在超声心动检查时确定的。理想的对象是瓣膜柔韧,钙化甚微或无,瓣下结构几未受累,二尖瓣逸漏不到中度。但是即使瓣膜解剖情况不够理想,但对高龄患者以及由予伴随病变的危险因素致使手术风险增加的情况,可能仍应进行瓣膜切开。否则如病人其他方面情况均佳,而瓣膜解剖情况不佳,则以施行开放性交界分离术或瓣膜置换为是。



	前负荷 SL (μ)	后负荷 ESS (Kdyne/cm²)	CF	EF	RF	FSV (mL)
N	2.07	90	N	0.67	0	100
AMR	2.25	60	N	0.82	0.50	70
CCMR	2.19	90	N	0.79	0.5	95
CDMR	2.19	120	↓	0.58	0.57	65

图72-3 A为正常生理学(N)与B中急性二尖瓣反流(AMR)时生理情况的比较。容量负荷过重迅速使前负荷增加(肌小节长度,SL),舒张末期容积(EDV)由150增至170 mL。反流的发生,使左室负担减轻,后负荷(收缩末期应力,ESS)减低,收缩末期容积(ESV)由50减至30 mL。以上改变促使射血分数(EF)增加。但由于左室搏出量中50%(反流分数,RF)进入左房(LA),前向性搏出量(FSV)已由100减至70 mL。此期心肌收缩性能(CF)仍保持正常。C为慢性代偿性二尖瓣反流(CCMR)。此期心脏发生离心性肥厚,舒张末期容积大为增加。由于舒张末期容积增加,而心肌收缩性能仍属正常,故搏出的总血量较多,前向性搏出量比急性期要大。左房增大则可使左房压力减低。由于Laplace公式中的"半径"随着左室容积的增长而增加,故后负荷和收缩末期容积恢复正常。D为慢性失代偿性二尖瓣反流(CDMR)。此期心肌收缩性能失常,收缩末期容积剧增,搏血总量和前向流量皆下降。如再有左室增大,将使二尖瓣反流更为加剧。但由于此期负荷情况尚好,故心肌收缩性能虽差,射血分数仍可保持正常。MR=二尖瓣反流。(由Carabello BA. Mitral regurgitation: I. Basic pathophysiologic principles. Med Concepts Cardiovasc Dis,1988,57:57)

二尖瓣关闭不全

病因

二尖瓣是由瓣环、瓣叶、腱索和乳头肌构成的。这些结构任何一项发生异常,都会导致二尖瓣反流(mitral regurgitation)。在美国,二尖瓣反流的最常见原因是二尖瓣脱垂(prolapse),约2/3病例皆缘于此,

包括瓣膜黏液瘤变性(myxomatous degeneration)等多种病变。心肌缺血导致乳头肌功能失常或梗死为次常见原因,约占1/4病例。瓣环钙化、心内膜炎、胶原血管病和风湿性心脏病同为不常见原因。近来所用减肥药如右芬氟拉明(dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)(可能还有芬特明〈phentermine〉)等,亦可造成瓣膜损害。

二尖瓣反流又可由其急慢性程度而分类。急性严重二尖瓣反流的常见原因如腱索破裂、乳头肌缺血性功能失常或破裂、感染性心内膜炎等。慢性严重二尖瓣反流则更可能是由瓣膜黏液瘤变性、风湿性心脏病和瓣环钙化等病因所致。

病理生理

二尖瓣关闭不全的病理生理(图72-3)可分为3期。任何病因所致急性二尖瓣反流时,喷出的血流突返左房,使左室搏出的血量部分“浪费”于反流而非前向性驱动。反流和前向血流一起,使左室承受过重容量负荷,肌小节(sarcomeres)被牵拉到最大长度。故Frank-Starling机制发挥到极致,舒张末期容积亦随之增加。反流通路使左室收缩期负荷减轻,因为它可以向阻抗相对要小的左房喷送,收缩末期容积亦随之减低。舒张末期容积增加而收缩末期容积减低,二者虽皆可使搏血总量增加,但其前向性搏出量仍低于正常,因为总搏出量中很大一部分已反流入左房。反流使左房压力增高,故左室收缩性能虽称正常,病人仍可陷于心衰境地,心排出量减低而肺则充血。

很多病例由于严重急性二尖瓣反流而须紧急手术矫治。但能在急性期接受矫治的病人,此后可能进入代偿期。此期由于左室发生离心性肥厚,舒张末期容积增加,加之心肌收缩性能仍属正常,故搏血总量可以提高到足够水平,使前向性心搏量仍趋正常。左房增大则可在较低充盈压下,容纳反流血量。在此阶段患者即使从事比较剧烈的运动,亦可保持相对无症状的境况。

严重二尖瓣反流虽亦可能耐受多年,但最终是会发生左室功能失常的。心室损害影响射血功能,而使舒张末期容积增加。而收缩末期左室残余容积增大,又会使舒张末期容积和舒张末期压力增加,肺充血症状又可再现。左室进一步扩张,可因二尖瓣环的进一步增大和乳头肌排列不整(malalignment)而使反流更为加剧。心肌收缩功能虽已明显下降,但由于前负荷增加和反流通道的存在,后负荷可在心室增大的情况下趋于正常,射血分数则可提高,并保持在比较正常的范围。

二尖瓣反流时左室收缩性能失常的原因,可能与收缩蛋白(contractile proteins)缺失和钙处置失常有关。至少有些病人的收缩性能失常,可因二尖瓣的及时置换而得以恢复。

诊断

应注意发现左心充血性衰竭的常见症状。为探求可能的病因,应注意了解有关心杂音及心脏检查异常、风湿性心脏病、心内膜炎、心肌梗死、服用食欲抑制剂等病史。

查体

左室容量负荷过重,可使心尖搏动向下向左移位。S_1可能减弱,S_2则常为生理性分裂。二尖瓣反流严重时,S_2后继以S_3出现,但它未必提示心衰,而可能是收缩期左房存留的大量血液迅速充盈左室所致。二尖瓣反流的典型杂音是心尖区全收缩期杂音,常向腋部放散。杂音强弱和病情轻重大致相关,但这种相关性很差,不能用于临床决断,因为当心排出量甚低时,杂音可能变得柔和。与主动脉瓣狭窄不同,杂音强度不随RR间期而改变。急性二尖瓣反流时,大V波的出现,可能在左房和左室压力间迅速达成平衡,故驱动压差(driving gradient)减低,杂音变短。发生肺动脉高压时,可有右心病征出现,如右室抬举、P_2亢进等,如右室功能失常,尚有右心衰竭症候。

非介入性检查

心电图常显示左室肥厚及左房改变。胸片一般皆有心脏扩大,否则当系二尖瓣反流甚轻,或历时不长,心脏尚未扩大。

超声心动图可以显示左房及左室增大程度。二尖瓣超声成像质地殊佳,二尖瓣异常所致反流,常能由此获得线索。彩色血流多普勒检查(彩页3图72-4),可以测得回反轻重,但由于此项检查是针对流速而非血流本身,故分析结果时可能出错。多普勒技术

在排除二尖瓣反流和区分反流轻重上,意义极大。虽然还有一些更新的检查技术,能对二尖瓣反流作出更为精确的定量评估,但尚未广泛应用,而要以常规彩色血流多普勒为二尖瓣反流作出更准确的定量评估,确定反流程度是否足以最终导致左室功能失常,则未必能够胜任。故如对二尖瓣反流轻重尚有可疑,或拟作二尖瓣手术,应考虑心导管检查,此举有助于损害轻重的认定;40 岁以上病人和有提示冠心病症候的病人,应将冠状动脉造影包括在内(第 67 章)。

治疗

内科治疗

重度急性二尖瓣反流

二尖瓣急性重度反流时,患者常有心衰症状,甚至发生休克。内科治疗的目的是减少反流量的同时,提高前向性心排出量(第 56 章)。动脉扩张剂减低体循环血流阻力,故能提高主动脉输出流量,同时减低二尖瓣反流量和左房压力。但如已有低血压,扩血管剂如硝普钠等将使血压降低更甚,故不宜用。这类病人如主动脉瓣功能尚佳,当以主动脉内气囊反搏(intra-aortic balloon counterpulsation)为宜。因反搏能在提高体循环舒张压的同时,减低心室后负荷,从而提高前向性心排出量。

慢性无症状性二尖瓣反流

扩血管剂治疗急性二尖瓣反流和慢性主动脉瓣反流是肯定有效的(见后文),但慢性无症状性二尖瓣反流则可能由于后负荷一般并未增加,故扩血管剂无论在减低左室容积还是提高正常运动耐量上,作用都不大。

已有症状的二尖瓣反流,血管紧张素转化酶抑制剂已证明能减低左室容积,改善症状。但对大多数已有症状的二尖瓣反流病人来说,仍以二尖瓣手术而非药物治疗为宜。如有心房颤动,亦应由长期抗凝取得主动脉瓣狭窄时同样的 INR 目标。

手术治疗

二尖瓣手术时机的选择,应由手术和人造瓣膜(如拟作此置换)的风险,与手术不当延误可能带来的左室不可逆性功能失常的风险,权衡定夺。其他类型的瓣膜病,手术治疗时大多皆需更换一个人造瓣膜,二尖瓣反流则非如此,原有天然瓣膜常仍能修复。人造瓣膜所涉风险既可幸免,也使病人和医生趋向于更早手术。

二尖瓣手术类型

“常规”二尖瓣置换 即切除瓣叶及有关结构,置入人造瓣膜。这样的手术虽说几乎可以确保二尖瓣功能健全,但对二尖瓣器的破坏性也不能无忧。因为二尖瓣器显然具有广泛得多的生理功能,而不只是防止二尖瓣口的反流。它能协调左室收缩,帮助左室保持有效的扁长椭圆形态。瓣器破坏导致左室功能突然下降,术后射血分数常发生永久性降低。因此这种手术只能用于天然瓣膜已不能修复的情况,如严重风湿性畸形和缺血性二尖瓣反流等。

二尖瓣置换,瓣器保留 即置入人造瓣膜但仍保留天然瓣叶与乳头肌间的连续性。这样手术的优点是二尖瓣功能既能确保,二尖瓣器对左室功能方面的作用亦能保持。即使只是保存后叶和腱索,患者亦可受惠于手术后心室功能的提高和寿命的延长。很多病例前、后腱索附着处皆可保留,虽然前者的连续性可能与左室流出道梗阻有关。二尖瓣功能恢复和保持左室功能,对病人当然是有利的,但安置人造瓣膜仍会带来一切与人造瓣膜有关的风险。

二尖瓣修复 如有可能,二尖瓣修复还是更为可取的手术。即修复瓣膜功能,保持瓣器的功能方面,而无需插入人造瓣膜。修复术最宜于后索破裂的病人,前索受累及风湿性病变时,修复较难。对任何病例来说,修复的可行性皆决定于造成二尖瓣反流的病理解剖,以及外科医师的手术经验和技能。

手术时机

有症状病人 已有呼吸困难、端坐呼吸或疲乏等症状的病人,大多皆应手术,此时无论做何手术皆属必要,因为他们的生活方式已受疾病的困扰。不仅如此,只要有症状存在,即使左室功能尚相对为好,也会影响预后。故症状的发生或加剧,就是病人病理生理状况发展到一个新的阶段,它对心血管系统完好性的提示,实比任何单项压力或功能测定更为确切。

左室功能正常的无症状病人 左室功能正常但超声心图检查显示瓣膜修复可能成功的病人,现在考

虑手术治疗的也在增多。这些病人虽然不手术风险也不大,但瓣膜修复的风险已 <1%,这样就能避免从事瓣膜置换的风险,而要是瓣膜病变继续发展,是可能需要这种治疗的。瓣膜修复后不用进行昂贵的长期随访,而且能使损害得到切实可靠的矫治。但是只有肯定瓣膜能被修复,才能做此处置,否则让这些低风险病人承受置人人造瓣膜的风险是不能允许的。

左室功能失常的无症状病人 二尖瓣反流病人,发生左室功能失常时,可能尚未引起症状。应及早手术,以免由于病情加剧或不可逆转而使肌肉功能失常。无论最后是做瓣膜修复还是置换,只要是在射血分数降至 0.60 或左室收缩末期内径低于 45 mm 以前手术,就能使病人寿命达到正常。故二尖瓣重度反流病人每年都应做病史和体检随访,并由超声心动评估左室功能。一旦病人发生症状,或超声心动检查发现左室功能开始下降,即应手术。

无症状老年病人 75 岁以上高龄病人,手术效果可能不佳,特别是有冠心病存在,或需做二尖瓣置换而非修复手术时。因此,药物治疗未能使症状解除的老年病人,虽可能受惠于手术,但要求*无症状病人*接受二尖瓣手术是没有充分理由的。

二尖瓣脱垂

二尖瓣一叶或二叶收缩期突出到左房、居瓣环平面的上方,即为二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse)。二尖瓣脱垂的重要性因人而异。有些病人脱垂是左室正常生理活动引起的,并无明显内科意义;有些病人则因瓣膜严重畸形而使卒中、心律失常、心内膜炎等风险增加,并可发展为重度二尖瓣反流。前者如造成左室变小的情况(即 Valsalva 手法或房间隔缺损等),由于心室容积减低使腱索相对延长,即可继发二尖瓣脱垂。另一方面,瓣膜冗余、畸形(如黏液瘤性瓣膜变性时),显然也会使上述并发症的风险概率增加。

诊断

病史

二尖瓣脱垂病人大多皆无症状。但也有些病人伴有心悸、晕厥、胸痛之类症状。但它们与二尖瓣脱垂之间的确切因果关系,实难评说。有些病人的胸痛,铊闪烁照相亦属阳性,可知虽然心外膜冠状动脉正常,但确有缺血存在;也许是由于乳头肌张力过大,氧耗量增加,致使缺血。如有心悸、晕厥及晕厥先兆,皆与自主神经功能失常有关,而二尖瓣脱垂者中这种失常似较多见。

查体

查体时,二尖瓣脱垂综合征有典型的收缩期喀喇音(systolic click)和收缩末期杂音。前者是由于收缩中期脱垂的二尖瓣把腱索牵拉紧张产生的,发生这种情形时,二尖瓣叶移过其接合点(coaptation point),故有反流发生,而有收缩末期杂音出现。可使左室变小的手法如 Valsalva 动作,可使喀喇音提早,杂音则更接近全收缩期性,强度也会增强。但也有些病例,虽然超声心动图已证实二尖瓣脱垂,但既无喀喇音亦无杂音出现;也有些病例只有其中一项。

非介入性检查

超声心动图可以证实二尖瓣脱垂的存在,评估反流量及生理效应,揭示二尖瓣的病理解剖情况。体征典型的病人,虽无需超声诊断脱垂,但能提供重要预后信息,因为它能发现瓣膜形态特定异常以及能发生很多并发症的病人。

上世纪 90 年代人们认识到:二尖瓣环不是在单一平面上存在,而是呈鞍背形。因此四腔超声心动图上显示的脱垂,还应从胸骨旁长轴方位印证。所以在真正认识到二尖瓣层面是多维性以前(约 1987 年)作出的超声诊断,可能会有失误。

临床经过

二尖瓣脱垂病人大多取良性临床历程,即使是瓣叶冗长、异形,甚易发生并发症的患者,真正发生并发症也是比较少见的。约 10% 瓣叶肥厚的病人,发生感染性心内膜炎、卒中、二尖瓣重度反流或猝死。发展为重度反流的情况,视性别与年龄而异,男子发生概率约为女子 2 倍。50 岁前,大约每 200 名男子中,只有 1 人需要手术矫治二尖瓣反流。但到 70 岁时,

此风险已增至约3%。

治疗

由于二尖瓣脱垂病人大多皆无症状,故亦无需治疗。有典型杂音的病人,应接受规范的心内膜炎预防处理(第310章)。但如瓣叶仍称正常,而由超声检查发现脱垂,并无心脏杂音,即无需进行心内膜炎的防治,如瓣叶显然异常,但无杂音发生,则属于心内膜炎中度风险的类别,也不必强烈推荐预防处治。对心悸和自主神经功能失常的病人,应用β受体阻滞剂即常能使症状缓解。瓣叶冗余的病人,有人推荐小剂量阿司匹林疗法,因为这类患者的卒中概率稍见增高。但是此说尚未得到大规模研究资料的支持。发生重度二尖瓣反流的病人,治疗亦与其他病因性二尖瓣反流相同。

主动脉瓣反流

病因

主动脉瓣反流(aortic regurgitation)是由于主动脉瓣叶异常或近端主动脉根部异常引起的。造成主动脉瓣反流的瓣叶异常,包括二叶式主动脉瓣、感染性心内膜炎、风湿性心脏病和食欲抑制剂等。引起主动脉瓣反流的常见主动脉根部异常如Marfan综合征(第276章)、高血压性主动脉环扩张(hypertention-induced annuloaotic ectasia)、主动脉夹层形成(第75章)、梅毒(第349章)、强硬性脊椎炎(ankylosing spondylitis)(第279章)、银屑病性关节炎(第279章)等。急性主动脉瓣反流一般都是感染性心内膜炎和主动脉夹层形成引起的。

病理生理

像二尖瓣反流的情况一样,主动脉瓣反流也会使左室承受过重的容量负荷,因为它除须泵送来自左房的前向性血流外,还要处理因主动脉瓣功能失常而由瓣口反回的血流。像二尖瓣反流时一样,为代偿容量负荷过重,左室发生离心性肥厚,心腔增大,心室泵出的总搏出量增加,故前向性搏出量也随之增加。心室增大虽使左室承受过重容量负荷,充盈压仍可保持于较低水平。但与二尖瓣反流时不同,主动脉瓣反流时,整个心搏量是射人主动脉的。由于脉压与心搏量及主动脉弹性为正相关性,心搏量增加可使收缩压增高。而收缩期高血压可使后负荷增加,这是二尖瓣反流时不会发生的,除非心排出量已低到足以引起体循环动脉收缩。因此二尖瓣和主动脉瓣反流时心室几何形态不同,是不足为异的,因为主动脉瓣反流时的后负荷过重,无论对向心还是离心性肥厚的影响都不很大。

急性主动脉瓣关闭不全(如可能发生在感染性心内膜炎)时,原未作好准备的左室突然承受严重容量负荷过重,其结果是造成左室充盈压急剧增高的同时,前向性排出量突然减低。也许就是这些病理生理因素的联合作用,迅速导致代偿失调,由于推动冠脉血流的压差大为减低,造成缺血和左室功能的进行性衰退。急性主动脉瓣关闭不全时,反射性血管收缩使末梢血管阻力增加。而在代偿性慢性主动脉瓣狭窄时,则无血管收缩,血管阻力实际上可能是减低的,这类病人的循环动力亢进,即缘于此。

临床表现

慢性主动脉瓣反流时的最常见症状即左心衰竭症候,如劳累性呼吸困难、端坐呼吸、疲乏等。急性主动脉瓣反流时,可能迅速发生心排出量减退和休克。慢性主动脉瓣反流的症状出现,常昭示左室收缩功能失常的开始。但有些病人虽有症状,收缩功能似仍正常,可能是舒张功能失常引起的症状。还有些病人虽然心室功能失常,但并无症状发生。

主动脉瓣关闭不全病人亦可有心绞痛,但通常不像主动脉瓣狭窄时那样常见。他们的心绞痛,可能是多方面因素造成的。有些病人冠脉血流储备减低,因为舒张期向左室的流失,使左室舒张压增高的同时,也使主动脉舒张压减低,二者共同影响,即为促使血流进入冠脉血管的压力阶差减低。主动脉瓣反流时的心绞痛可伴有颜面潮红(flushing)。其他症状如颈动脉痛和心跳带来的不快感觉。

诊断

查体

主动脉瓣反流时,由于左室增大和运动增强,在

高压下向体循环喷射大量血流，能引起一系列病征。心前区触诊可见心尖搏动亢进，并向下向左移位。S_1 和 S_2 一般正常。但 S_2 后继以舒张期吹风样杂音，以病人坐直时沿胸骨左缘听诊最真。轻微病变时，杂音可能很短，只能在舒张期开始时听到，因为此时主动脉和左室之间的压差最大。随着病情的加重，杂音将持续整个舒张期。严重主动脉瓣关闭不全时，还能在左室尖部听到另一杂音，即二尖瓣隆隆性杂音，即 Austin Flint 杂音，发生原因尚有争议，也许是反流的激流冲击二尖瓣，致使瓣膜颤动所致。

慢性主动脉瓣反流时，心搏量增加而体循环动脉阻力减低，可因脉压（pulse pressure）增大而引起种种病征。如 Corrigan 脉搏（水冲脉）（颈动脉搏动升支锐利而下降迅速）、de Musset 征（点头征）、Duroziez 征（听诊器对股动脉施压，能听到收缩期和舒张期血流杂音）、Quincke 搏动（对指甲轻柔牵拉，可见收缩期充血、舒张期发白的毛细血管搏动现象）。提示重度主动脉瓣反流的最可靠体征也许是 Hill 征，即股动脉收缩压比肱动脉增高 40 mmHg 以上。

与慢性主动脉瓣关闭不全时临床病症甚多的情况不同，急性主动脉瓣关闭不全时，临床表现可甚隐晦。对慢性主动脉瓣关闭不全起代偿作用的离心性肥厚，尚未及发生，故慢性关闭不全时的很多病症都不致出现，因为它没有引起这些病症的心搏总量增加的改变。唯一提示急性主动脉瓣关闭不全的线索，可能只有短促的舒张期吹风样杂音和 S_1 强度减弱。后者的出现是由于左室舒张压增高，使得二尖瓣在舒张早期即已提前关闭，因此当心室收缩时，听到的只有 S_1 中三尖瓣成分。

非介入性检查

急性关闭不全时，心电图所见虽非特异性，但几皆能发现左室肥厚。胸片常能见到心脏增大和主动脉根解旋、增大。

检测主动脉瓣关闭不全程度及其对左室几何形态与功能的影响，最得力的非介入性检查项目是超声心动图（彩页 3 图 72-5）。左室舒张末期大小、收缩末期大小和缩短分数等，皆能由此测得。还能了解主动脉瓣和主动脉根部解剖情况，主动脉瓣反流原因亦常能由此揭示。彩色血流多普勒检查主动脉瓣，还有助于主动脉瓣反流的定量评估，因为它能揭示舒张期血流向左室射入的深度和广度。另一检测主动脉瓣反流程度的方法是压力半时法（pressure half-time method），即由连续波多普勒显示逆行血流通过主动脉瓣口时流速的衰减度。轻度主动脉瓣关闭不全时，整个舒张期通过瓣口的压差都是高的，衰减甚慢，故多普勒半时值甚长（即流速自峰值降至被$\sqrt{2}$除得的商值所需时间）。严重主动脉瓣反流时，主动脉瓣与左室压力迅速达成平衡，多普勒半时值甚短。故如急性主动脉瓣关闭不全时，发现二尖瓣提前关闭，即应紧急手术。如对主动脉瓣关闭不全程度尚难肯定，应做心导管检查以释此疑。

治疗

内科疗法

左室功能正常的无症状病人

由于主动脉瓣反流可使左室后负荷增加，由此反过来又会使主动脉瓣反流更为加剧，可使后负荷减低的药物，治疗本病有效。已有症状或左室功能失常症候的病人，应作主动脉瓣手术。左室功能正常的无症状病人，应减低后负荷，因其可以推迟或减少主动脉瓣手术的需要，即使最终仍需手术，亦无任何不良影响。现有预后资料虽以硝苯地平（nifedipine）为优，但其他扩血管剂如血管紧张素转化酶抑制剂和肼屈嗪（hydralazine），现知对主动脉瓣反流亦能取得血流动力学的改善，疗效至少亦与硝苯地平相当。

急性主动脉瓣反流

一旦发生任何心衰症候，即使很轻，内科死亡率亦甚高，可达 75%。扩血管剂如硝苯地平治疗，可在手术前改善病人情况，但不能代替手术。细菌性心内膜炎所致急性主动脉瓣反流时（第 310 章），手术可延至抗生素治疗已完全或部分完成后，但对持久性重度主动脉瓣反流，仍须紧急施行瓣膜置换。即使血培养近期尚为阳性，而抗生素疗程又甚短暂，瓣膜再感染率仍很低（0～10%）。因此不要只是由于抗生素疗程尚短而延误手术。

手术治疗

虽然有些病人可由主动脉瓣修复术，恢复主动脉瓣功能，但多数病人仍需置人人造瓣膜。已有晚期症

状的病人,无论有无左室功能失常症候,手术效果不尽如人意的可能都会增加。因此应在病人发生可使其生活方式受到影响的症状前,及时进行瓣膜置换。无症状病人如有左室功能失常症候,亦可受惠于手术,也是很明确的。由于主动脉瓣和二尖瓣反流的负荷情况不同,左室功能失常时的客观标志也有差异。主动脉瓣反流时,一旦射血分数降至0.55以下,或收缩末期内径>55 mm,手术后效果即有影响,也许是由于这些数据表明已有左室功能失常发生。因此应在出现以上结果前手术。

三尖瓣反流

病因

三尖瓣反流(tricuspid regurgitation)一般是继发于右心室血流动力学负荷过重,而非瓣膜的结构性畸形。能造成肺动脉高压的病变如慢性阻塞性呼吸道病及心内分流等,即可导致右室扩张进而发生三尖瓣反流。由于左室充盈所需的力,主要是由右室提供的,左室功能失常所致左室充盈压增高,也会对右室构成血流动力学负荷,最终导致右室衰竭和三尖瓣反流。有些病例的三尖瓣反流,是瓣膜本身病变造成的。但原发性三尖瓣关闭不全的最常见原因是感染性心内膜炎,通常都是注射毒品时灭菌不严所致。其他病因如类癌综合征(carcinoid syndrome)、三尖瓣风湿性病变、黏液瘤性变性、右室梗死以及心内膜心肌活检时的不幸灾难。

诊断

三尖瓣反流和症状即右心衰竭,如腹水、水肿等,有时还有右上腹痛。体检可见三尖瓣反流所致颈静脉膨胀,收缩期由于血液反流进入右房而有大V波出现,而使颈静脉更为凸显。反流进入肝静脉,可使肝肿大并有搏动。右室增大可由胸骨旁抬举窥悉。腹水及水肿常见。

超声心动检查可对三尖瓣反流作出确切诊断。多普勒检查可见右房血池收缩期紊乱。超声心动图还能确定肺动脉高压程度、测定右室扩张度,明确瓣膜本身是否正常。

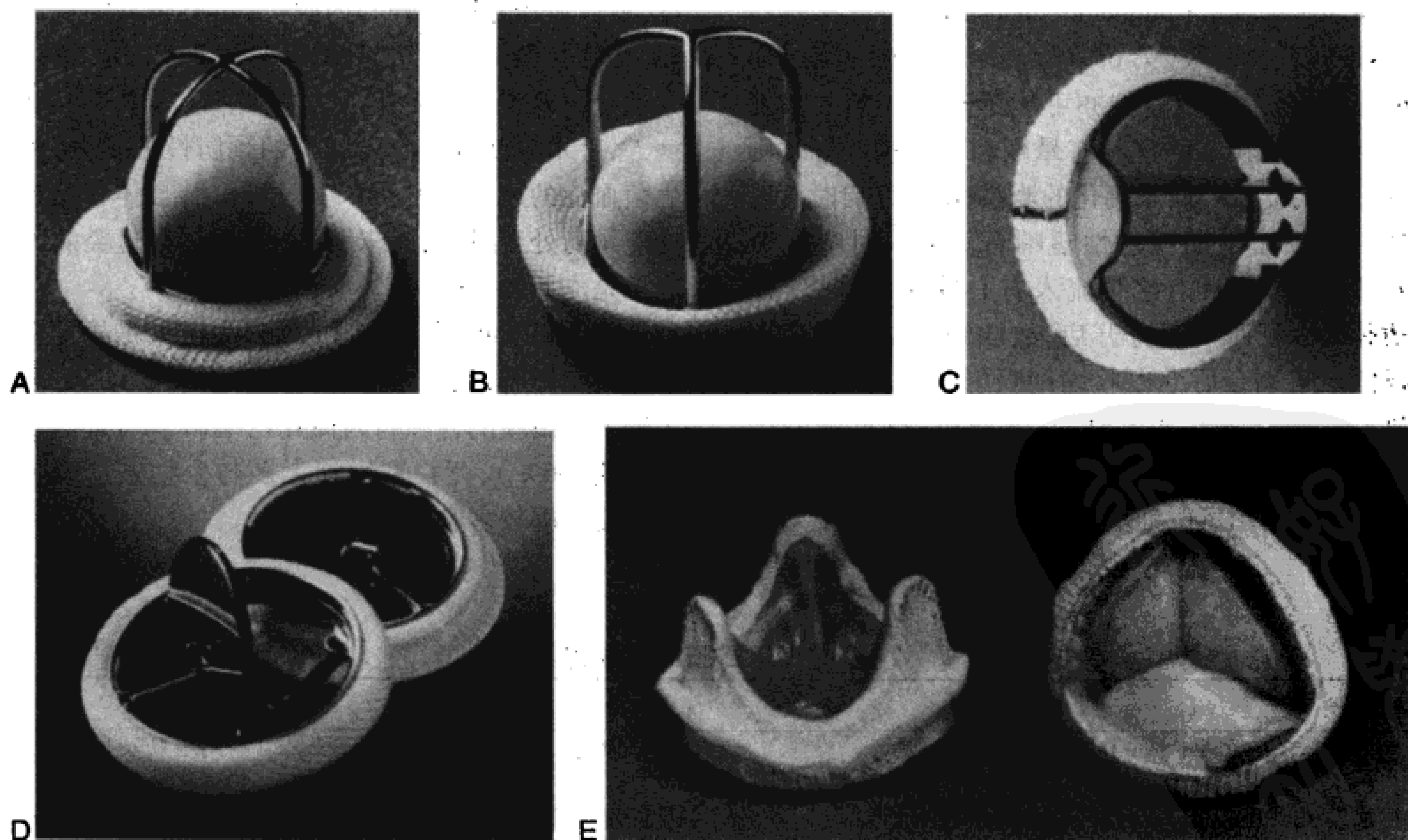


图72-6 各种常用人造瓣膜。A,Starr-Edwards型笼罩球瓣(人造二尖瓣)。B,Starr-Edwards型人造主动脉瓣。C,St. Jude型医用二叶式人造瓣。D,Medtronic-Hall型侧倾碟瓣。E,Carpentier-Edwards型生物瓣。(由Wernley JA,Crawford MH. Choosing a prosthetic heart valve. Cardiol Clin,1991,9:329-338.)

治疗

继发性三尖瓣反流的治疗，一般应针对损害的病因。如果是左室衰竭引起右室衰竭和三尖瓣反流的，则由规范治疗改善左室衰竭（第56章），即能减低左室充盈压，减低继发性肺动脉高压，而使右室的血流动力学负荷有所缓解，三尖瓣功能也能得到部分恢复。如原发病因在肺，治疗即应针对肺功能的改善。扩血管剂治疗左心衰收效至佳，但对肺动脉高压本身则常无功效。故针对三尖瓣反流的内科治疗，一般只限于利尿剂的应用。

三尖瓣手术治疗很少是孤立进行的。但重度三尖瓣反流病人如拟做其他心脏手术，常会安排瓣环成形术或做三尖瓣修复，以确保术后三尖瓣功能恢复，三尖瓣置换因病人常难以耐受，故已很少进行，除非是由于瓣膜畸形（如心内膜炎及类癌症时）无法修补。

肺动脉瓣狭窄

肺动脉瓣狭窄（pulmonic stenosis）为一先天性疾病，系瓣叶融合所致（第65章）。一般皆在儿童时期发现并矫治，但个别病例亦可能延至成年期才被发现。肺动脉瓣狭窄的症状有晕厥和心绞痛。有时则为右心衰竭症状。尚未钙化的瓣膜，瓣膜开启时可以听到一个收缩早期喷射性喀喇音。吸气时喀喇音减弱甚至消失，因为此时流入右心的血液增多，使肺动脉瓣在舒张期部分开启，故收缩期开放性喀喇音减低。喀喇音后继以收缩期喷射性杂音，向心底部放射。瓣口压差甚大时，右室肥厚，可见胸骨旁抬举。

超声心动图可以证实肺动脉瓣的存在，并能对瓣口压差以及右室肥厚和功能失常程度作出定量评估。

治疗

如病人无症状，压差 < 25 mmHg，即无需治疗。如有症状发生，或压差 > 50 mmHg，可作气囊交界分离术（balloon commissurotomy），术后压差即可减低，症状亦能缓解。

瓣膜置换病人的手术后处理

不同类型的人造瓣膜（图72-6）各有利弊（表72-2）。人造瓣膜置入后，应作一超声心动图作为基准，此后如怀疑瓣膜功能不良，即可以此为其参照点。留下这份资料后，即无需再事复查，除非临床情况或检查体征发生改变。发生瓣膜失常的主要原因是感染性心内膜炎、血块、瓣膜变性等。功能不良最常见的表现就是瓣膜反流，但血块、赘生物和变性等亦可表现为瓣膜狭窄，特别是生物瓣膜发生变性时。

装有人造瓣膜的病人，一旦发生100℉以上的热度，就应血培养以除外心内膜炎；对有脓毒症候的发热，必须在等待培养结果的同时，立即开始广谱抗生素治疗。对装有生物瓣膜、机械瓣膜和同种移植物的病人，手术时就应作心内膜炎的预防性处置，因为发生菌血症的风险甚大（第310章）。肺自体移植是否亦应预防处置，目前尚未明了，但医生对这类病人一般还是作此处置的。

随机试验证明：术后15年二尖瓣处是机械瓣膜还是组织瓣膜，死亡率并无差别。但在主动脉瓣处，生物人造瓣膜的各种病因性死亡率（79%）都高于机械瓣膜（66%），死亡率增加大多与生物人造瓣膜发生功能衰竭较多有关。●

表 72-2

心脏代用瓣膜的优缺点

瓣膜类型	优点	缺点
生物瓣膜（Carpentier-Edward；Hancock）*	窦性心律病人无需抗凝	耐用度只限10～15年 相对狭窄
机械瓣膜（St. Jude；Medtronic-Hall；Start-Edwards）*	小号血流特性好 耐用度高	需抗凝
同种移植和自体移植	无需抗凝 耐用度比生物瓣膜好	手术移植技术要求高

*括号中为生产厂商——译者

一切安装机械瓣膜的病人，皆应抗凝。安装主动脉瓣人造瓣膜的青年人，如为窦性心律且血压正常，推荐INR为2.0，如安装二尖瓣人造瓣膜并有心房颤动，推荐INR为3.5。安装机械瓣膜、发生血栓栓塞性并发症风险较高的病人，除应用华法林外，尚应加用阿司匹林325 mg，以减低瓣膜血栓形成的风险。

A级论证文献

❶Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: Seven-year follow-up results fo a randomized trial. Circulation, 1998, 97: 245 – 250.
经皮气囊和闭合和开放式二尖瓣交界分离术随机试验的7年随访结果。

❷Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years sfter valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Final report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 1152 – 1158.
机械和生物人造瓣置换后15年转归的随机试验报道。

推荐阅读

Babu AN, Kymes SM, Carpenter Fryer SM. Eponyms and the diagnosis of aortic regurgitation: What says the evidence? Ann Intern Med, 2003, 138: 736 – 742.
讨论以人名命名的主动脉瓣关闭不全时的体征，指出这些体征既不敏感，也无特异性。

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Vulvalar Heart Disease). Circulation 1998; 98: 1949 – 1984.
美国两家权威学会(ACC/AHA)专家组为心脏瓣膜病患者提出的处理准则。

Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. Circulation, 2002, 105: 1746 – 1750.
主动脉瓣狭窄的检查和治疗综述。

Otto CM. Clinical evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N Engl J Med, 2001, 345: 740 – 746.
慢性二尖瓣反流的临床检查和治疗综述。

Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 893 – 904.
本文指出：成年病人人造心脏瓣膜的选择，年龄≥60 ~ 65岁的人主动脉瓣和≥65 ~ 70岁人的二尖瓣，一般以生物人造瓣为佳；年龄比这更小的，一般以选用机械瓣为佳。

Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, et al. Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. Circulation, 2002, 106: 1183 – 1188.
二尖瓣狭窄的检查和处理综述。

(王贤才，郭翼甫 译；曾汉英，严丽洁，胡建楠 校)

第 73 章

心肌病

Lynne Warner Stevenson

心肌病(cardiomyopathy)是指心脏肌肉的疾病,应与由其他心血管病所致心肌功能失常而发生的心肌病变区分开来。但一般说来,由严重冠状动脉病所致弥漫性扩张和收缩功能减低的**缺血性心肌病**(ischemic cardiomyopathy)也包括在内。广义术语**非缺血性心肌病**(nonischemic cardiomyopathy)则是指无冠状动脉病而有心衰的病人(第 55 章,第 56 章)。本章将讨论的特异性心肌病,估计占美国诊断心衰的400 万~500 万病例中的 5%~10%。心肌病类型按心室大小和收缩(舒张)功能界定为扩张、限制和肥厚等型(图 73-1)。致心律失常性右室发育不良(arrhythmogenic right ventricular dysplasia)(第 60 章)另为一类,有时同时伴有左室功能失常。老人中保有收缩功能的心衰综合征,发现也在增多。

扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy)的特征是左室或左右心室增大而心室射血分数减低(表 73-1)。心肌收缩功能大为减低,故称"收缩衰竭"(systolic failure)。舒张功能失常多反映为容量负荷过重,一般不像限制型或肥厚型心肌病时那样明显。诊断时,半数病例年龄都不到 55 岁,约 1/3 已有纽约心脏协会Ⅲ或Ⅳ级症状。群体性筛检提示无症状疾病发病率比过去了解要多。

病因

扩张型心肌病病因甚多(表 73-2)。一次短暂的原发损伤如毒性接触可使一些肌细胞死亡,此后在压力和容量负荷作用下,促使幸存的细胞肥厚。这种肥厚最初虽能保存心肌整体功能,但最终会发生进行性功能障碍。初期损伤后导致晚期发生进行性破坏的一项机制,可能就是由此触发的程序性细胞死亡(programmed cell death)即细胞"凋亡"(apoptosis)。有些慢性接触如饮酒(第 17 章)能影响整体收缩功能,后果虽是可逆的,不直接引起细胞损伤,但长期接触仍会引起不可逆性功能失常。炎症性改变的心肌炎,既有不可逆性细胞死亡,也有炎症性介质如细胞因子(cytokines)的可逆性抑制。很多损伤可能还会影响心肌胶原的支架作用(scaffolding),影响强硬度和心室扩张能力。大多数心肌病都是不可逆转性肌细胞消亡加继发性异常共同构成的,其中有些可能是可逆的,即在应激情况下尚能继续发挥功能的残余心肌。有些病人的诊断、治疗和预后,是由具体病因决定的,但对多数病人来说,一般都按心衰的原则行事(第 56 章)。

心肌炎

心肌炎(myocarditis)是累及心肌的炎症性病变。最常见的病原因素是感染性病原体,由于直接入侵、产生毒素、诱导慢性炎症反应(非特异性或作用于特定心肌蛋白)而引起心肌损伤。

病毒性心肌炎

有关病毒性心肌炎的认识,主要来自鼠类动物模型,它们的初期病毒复制,可因运动和免疫抑制而加剧。此后主动复制停止,此时虽仍能检出一些病毒DNA,但 T 淋巴细胞(胸腺衍化淋巴细胞)(thymus-derived lymphocytes)似已与心肌细胞发生交叉反应。受染动物可能死亡、恢复或发生心脏扩张并有纤维化区出现。由于缺乏确切的诊断标准,因此有关此过程人类的认识还很有限。人类心肌炎虽一般疑为病毒所致,但很少直接分离到病毒。根据近期热病、常有非常突出的肌痛、继以心脏症状迅速出现等临床特

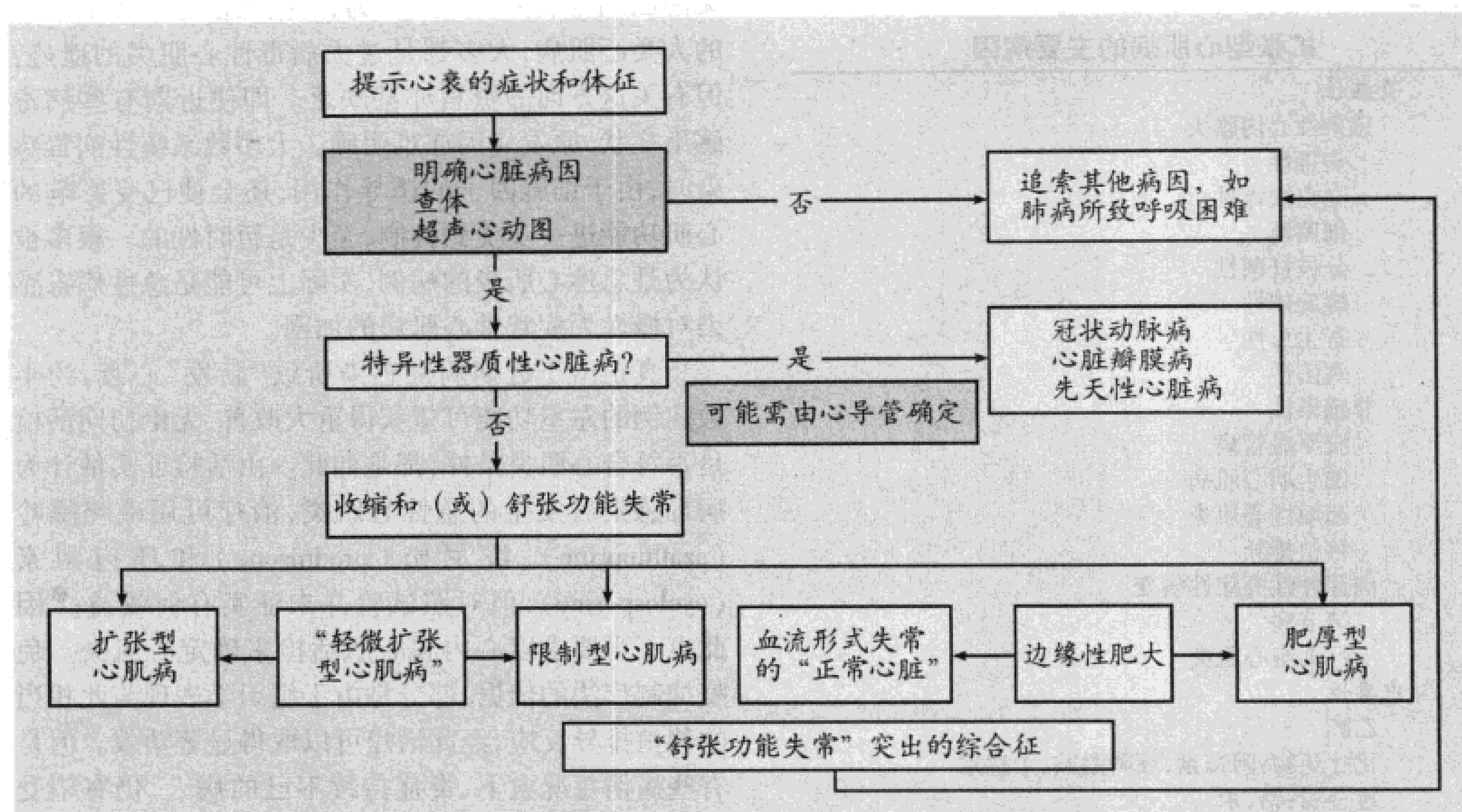


图 73-1 心肌病初步分类法。分析与心衰相符的症状或体征，首先明确是否由某一心脏性病因引起的。虽然通过常规体检，即常能澄清此点，但仍需超声心动图来证实心脏病，并为其他心脏病的存在提供线索，如局灶性改变、提示原发性瓣膜病及先天性心脏病等。排除这些情况后，一般即可将心肌病考虑为扩张型、限制型或肥厚型，如图 118-2 所示。心脏结构和功能看似正常的病人，有时也会发现心内血流异常而与舒张功能失常相符，但也应对其他病因引起症状的可能认真分析。所谓舒张功能失常病人中，大多也会具备左室肥厚的诊断条件，至少是边缘性的，慢性高血压和糖尿病时就常有此情形。射血分数中度减低但无明显扩张或限制型心肌病的情况，有时被称为"轻微扩张型心肌病"(minimally dilated cardiomyopathy)，可能是另一病变，也可能是急性和慢性病变之间的过渡形态。

征，即可想到**病毒性心肌炎**(viral myocarditis)。如肌酸激酶(creatine kinase)增高，有时还伴有 MB 成分的增长，亦能支持诊断，因为很多亲心脏感染(cardiotropic infections)时，横纹肌亦被累及。病毒效价增长，证实近期感染的存在。柯萨奇病毒(coxackiviruses)和埃可病毒(echoviruses)虽为常见病原，但近期经验提示腺病毒(adenoviruses)和流感病毒(influenza viruses)亦在其列。心肌炎的严格组织学定义是要从心内膜心肌活检中，发现大量淋巴细胞浸润和附近肌细胞坏死，但在典型症状发生最初数周内即作活检的

表 73-1

显症性心肌病提要

	扩张型	限制型	肥厚型
射血分数(正常 >50%)	<30%	25% ~50%	>60%
左室舒张期内径(正常 <55 mm)	≥60 mm	<60 mm	常较低
左室壁厚度	减低	正常或增加	明显增加
心房大小	增加	增加;可极巨	增加
瓣膜反流	失代偿时首先见于二尖瓣，晚期为三尖瓣反流	常为二、三尖瓣反流	二尖瓣反流
常见首发症状*	劳累耐受性差	劳累耐受性差	劳累耐受性差，可有胸痛
充血症状*	左先于右，但青年人以右为主	右常甚于左	原发性劳累性呼吸困难
发生心律失常概率	室性快速型心律失常;Chagas 病、巨细胞心肌炎和某些家族的传导阻滞;心房颤动	除结节病外，室性罕见;淀粉样变性与结节病的传导阻滞;心房颤动	室性快速型心律失常，心房颤动

*左侧肺淤血症状:劳累性呼吸困难、端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难。右侧体静脉淤血症状:屈身不适，肝和腹胀，末梢水肿。

表 73-2

扩张型心肌病的主要病因

炎症性
- 感染性心内膜炎
  - 病毒性
  - 立克次体性
  - 细菌性
  - 分枝杆菌性
  - 螺旋体性
  - 寄生虫性
  - 真菌性
- 非感染性
  - 胶原血管病
  - 围生期心肌病
  - 超敏性心肌炎
  - 移植排异
- 肉芽肿性炎症性病变
  - 结节病
  - 巨细胞心肌炎

中毒性
- 乙醇
- 化疗药物:阿霉素,环磷酰胺,干扰素
- 重金属:铅,汞
- 职业性接触:烃,砷类
- 儿茶酚胺,苯丙胺,可卡因

代谢性
- 营养缺乏:硫胺,硒,卡尼汀(肉碱)
- 电解质缺乏:钙,磷,镁
- 内分泌病:甲状腺病,糖尿病,嗜铬细胞瘤
- 肥胖

家族性
- 横纹肌病并有心肌受累
  - Duchenne 营养不良
  - Becker 营养不良
  - Emery-Dreifuss 营养不良
  - 肢带营养不良
- 心肌病
  - 肌强蛋白启动子缺陷所致 X 连锁心肌病
  - 核纤层蛋白突变
- 线粒体性肌病(如 Kearns-Sayre 综合征)
- 致心律失常性右室发育不良
- 伴随其他系统性疾病
- 对免疫性心肌炎的易感性

与限制型心肌病重合
- 血色病
- 淀粉样变性
- 结节病

特发性
- 原发性左室或左右心室性心肌病
- 致心律失常性右室发育不良

病人中,能由此确诊的不到 10% ~20%。而近期并无症状的病人取材活检时,亦常有淋巴细胞散在,但符合心肌炎条件的不到 5%。有些临床病史高度提示近期病毒感染后心肌炎的病人,虽有广泛水肿,但无淋巴细胞浸润。有人认为,有些无法作出其他解释的人类心肌病,大多都是过去病毒性心肌炎的遗迹,但有关这方面的资料亦甚缺乏。即使近期有些病毒感染症状,原发病因亦难明确。大多数系统性病毒感染时,由于细胞因子的诱导作用,还会使已受影响的心肌功能进一步受到抑制,至少是暂时性的。很多被认为是急性心肌炎的病例,实际上可能是急性病毒感染对慢性无症状性心肌病的加剧。

真正由于近期病毒感染所致"新发"心衰,约半数病例的左室功能可望获得重大改善,无论初期活检是否符合心肌炎条件,都是如此。由活检证实估计为病毒感染后发生的急性心肌炎,治疗可用硫唑嘌呤(azathioprine)、泼尼松(prednisone)和环孢菌素(cyclosporine),但对照试验并未证实有何效益;●因此也不再要求以心内膜心肌活检来确定心肌炎。免疫抑制疗法的依据,部分是由于组织学表现与此相当的移植排异反应,经此治疗可以取得显著功效。但是有些病情每况愈下、炎症持续不已的病人,仍有望受惠于免疫抑制疗法。对近期发生症状的病人,目前通常采取的对策是推迟活检,而在治疗心衰期间,对病人进行严密观察。(新发心衰的病人,如伴有快速型心律失常及传导阻滞,而有可能为巨细胞心肌炎和结节病时,应属例外,因为如后文所将提及,这样的病例是可能由活检作出诊断的。)如经此处置数月,病情继续恶化,恢复希望已甚微弱,即应考虑活检。如有阳性发现,希望通过短程免疫抑制试验治疗,避免心脏移植的需要。

有时急性病毒性心肌炎病人,可能出现数日"暴发性"症候,特征为发热,并常伴有肝、肾和心功能的改变。这类病人估计正在经历活动性病毒感染,在此期间免疫抑制疗法即属有害。少数情况下,尚应对病人提供机械性心室辅助装置,希望能自行消失(常能如此),如数周后尚无明显恢复,应考虑心脏移植(第 80 章)。活检可能发生凝血障碍,这是急性病变时常有的,活检可见严重水肿,有时淋巴细胞浸润亦甚突出;但暴发性心肌炎除在安置心室器材时取得的活检外,活检工作应尽量推迟。

临床感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的病人,约 10% ~40% 可由超声心动图改变确定为心肌病(第 420 章)。尸检时约半数心脏检出淋巴细胞心肌炎。HIV 的病原作用,很难与其他共同感染的微生物如巨细胞病毒(cytomegalovirus)及其分泌的有关细胞因子作用区分开来。继发因子的作用,由心室功能不良的改善得到印证。但从肌细胞中检出病毒颗粒,则可作

为直接病原的佐证。心包积液和心肌炎皆可发生。

引起心肌炎的其他感染

很多感染性病原体都与心肌炎有关(表73-2)。感染猎蝽(reduviid bug)所携克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)的Chagas病(第460章),南美农村人口中,约15%罹有此症,中美地区亦甚常见。急性组织侵袭期即可以心肌炎出现,但一般都是寂静无闻。此后心肌病即在多年中不断发展,好发损害为心尖室壁瘤(apical aneurysms)和右束支传导阻滞。副交感神经节破坏则可导致心功能失常和胃肠运动障碍。慢性病变有谓系触发自身免疫反应所致,但慢性Chagas病患者移植后的免疫抑制治疗期间,常发生全身性锥虫感染一事,提示当为持续感染。病人一旦发生心衰,5年存活率为20%。

弓形虫病(toxoplasmosis)(第396章)可致心肌炎,并因心肌中包囊的间歇性破溃而有非典型胸痛、心律失常、心包炎和显症性心衰等症候。心内膜心肌活检可见局灶性淋巴细胞浸润,包囊偶亦见到。诊断由抗体效价作出。治疗为乙胺嘧啶(pyrimethamine)及磺胺嘧啶(sulfadiazine),但复发甚多。

Lyme心炎(第352章)系感染伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)所致,典型表现为传导系统阻滞,诊断由血清学检查作出。但有个别心衰病例是由此感染所致。

非感染性心肌炎

虽无前驱性感染,心肌亦可发炎。系统性炎症性病变如多肌炎(polymyositis)(第283章)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)(第280章)即可伴有心肌炎,但心包炎和冠状动脉炎更为常见。超敏反应特别是药物引发的,亦可致心肌炎,特征为除淋巴细胞外,尚有嗜酸性粒细胞浸润。这样的超敏反应每被疏漏,并可合并其他病因性心肌病;根据末梢血嗜酸性粒细胞增多,应想到此症,而由心内膜心肌活检确证之。停用致敏药物,应用皮质类固醇治疗,常能收效。

心脏移植后的排异反应,是淋巴细胞介导心肌炎的典型例证(第80章)。由此"模型"产生的损害包括:(1)免疫抑制期间,心肌抑制常显示为迅速可逆性;(2)即使细胞浸润甚轻或无,非细胞介质如抗体和细胞因子等亦潜含重要作用;(3)慢性免疫刺激与冠脉血管病的相关性。移植受体平均经历一两次排异反应,须加强免疫抑制处置。只有10%排异反应造成临床影响,95%反应都能消失。

妊娠末期和产后3月内发生的心衰,如过去无心脏病迹象,即为**围生期心肌病**(peripartum cardiomyopathy)(第253章)。每3 000~15 000次分娩中可见1例,高龄、多产、双胎、营养不良、毒血症和高血压产妇,发病风险增加。活检标本中,30%~50%为淋巴细胞心肌炎,提示免疫因素的作用,可能为子宫与心肌细胞蛋白间的交叉反应,或为对病毒性心肌炎的易感性提高。常表现为端坐呼吸,稍事活动即感严重呼吸困难,最常发生在产后1周后,此时妊娠的容量负荷正常当已解除。鉴别诊断主要是原有心脏病因妊娠而更加剧的问题。围生期心肌病的预后是:半数以上病例射血分数可望在此后6月中恢复到正常或接近正常。必要时应用利尿剂,以利产后利尿的发生。哺乳需大量补液,故有人主张应中止哺乳。血管紧张素转化酶抑制剂治疗能否提高恢复概率,尚未明了。

肉芽肿性疾病

心脏结节病(cardiac sarcoidosis)和巨细胞心肌炎(giant cell myocarditis)虽被认为是不同的病变,但二者皆为肉芽肿性浸润,并以室性心律失常和传导阻滞等为特征。病因方面,二者也都有感染和非感染性免疫的设想。

结节病为一多系统肉芽肿病,常在青年时期出现,黑人较多(第91章)。虽然尸检统计有心脏受累者多达50%,但临床有心脏受累者不到10%,可以室性快速心律失常出现,其次为心衰和左室射血分数减低。结节病起始即有心室扩张的,比其他扩张型心肌病少,因此它既可以扩张型也可以限制型心肌病出现。典型心脏受累病人,心外部位取材活检,常能作出诊断。镓扫描可能有助于心脏炎症的揭示。心脏活检可能发现肉芽肿(图73-2)。但由于损害分布为局灶性,故取样所及常难作出诊断。

皮质类固醇免疫抑制疗法,虽可使心律失常改善,但一般说来,在发现重要室性心律失常后,还是会考虑植入除颤器的。其他免疫抑制剂偶亦加用。中度左室功能失常亦可由免疫抑制疗法获得改善,但结节病所致严重心衰,则无论如何治疗,都可能迅速恶化。需要提及,治疗可使肉芽肿"化解"为纤维化,有时形成心室室壁瘤,皮质类固醇治疗后可能更为常见。

活检阳性的心肌炎中,约10%~20%为巨细胞心肌炎。起病常甚快,表现为胸痛、发热及血流动力学改变。室性心动过速和房室传导阻滞的发生率,都比淋巴细胞性心肌炎为高。巨细胞心肌炎已知与胸

腺瘤、甲状腺炎、恶性贫血和系统性红斑狼疮等有关。从病程迅速和组织学改变的弥漫性看来，它与结节病显然有别，但也有人认为二者可能是相关的。虽常以免疫抑制剂治疗，但能否使临床病程获得改善，实难预料，通常是迅速恶化而死于心衰及顽固性室性快速心律失常。

如果室性快速心律失常是新发心衰的主要症候，特别是发生在青年病人时，一般即应由心内膜心肌活检来确定是否有肉芽肿性炎症存在，尽管这样的诊断性活检，很可能是阴性结果，或为淋巴细胞心肌炎。如肉芽肿性炎症甚重，并有临床失代偿症候，而左室射血分数<20%～25%，则如其他脏器功能尚好，就应及早作移植考虑，而无论最后诊断是结节病还是巨细胞性心肌炎。

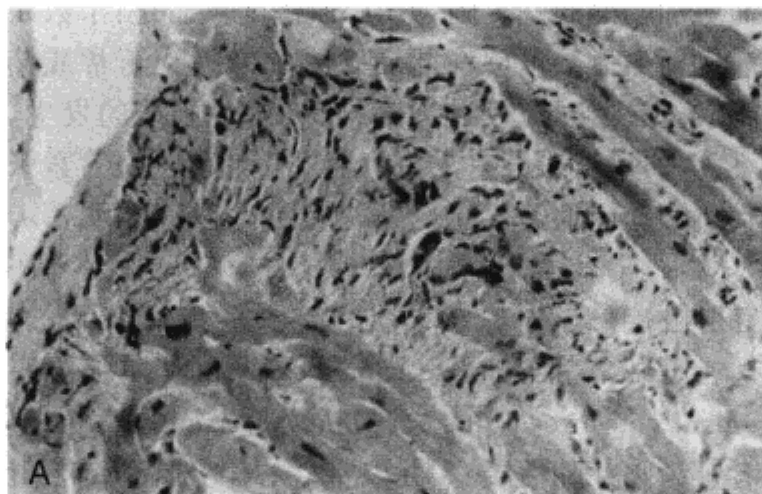




图 73-2 A，无症状肺结节病的心内膜心肌活检，患者以晕厥和新发心衰而来就医。图示一大肉芽肿，炎症活动性比一般非干酪性结节性肉芽肿时稍高。B，同一病人的宏观标本，已为结节病作过皮质类固醇治疗，图为4月后心脏移植时切除的心脏，组织学检查活动性炎症已无进展迹象，而是代之以无数纤维化区（宏观标本中的白区）。间隔处的暗区是多灶性室性心动过速时对一个灶区所作射频消融的部位。（波士顿市布莱汉妇女医院病理科 Gayle Winters 博士惠赠。）

过敏性心肌炎

很多药物变应反应都能引起过敏性心肌炎（hypersensitivity myocarditis），特征为心肌有淋巴细胞和单核细胞浸润，其中嗜酸性粒细胞所占份额比其他心肌炎时为多。末梢血中嗜酸性粒细胞亦常增多。与此有关的药物，以抗生素居多，另如抗惊厥剂、噻嗪类、螺内酯、吲哚美辛、甲基多巴等，亦有记载。长期接受多巴酚丁胺（dobutamine）治疗的病人进行心脏移植时，移植的心脏约10%～15%有嗜酸性粒细胞性心肌炎，移植后晚期失代偿可能亦与此有关。

中毒性病因

能引起急性心脏损伤及慢性心肌病的物质，已报道甚多。美国的心衰病例，10%以上是乙醇所致（第17章）。乙醇及其直接代谢物乙醛，都是直接心脏毒素，包括急性和慢性作用。必须指出：乙醇能与另一重要病因如冠心病一起，引起心衰。这种心肌抑制作用，开始尚属可逆，但如持续存在，即可构成不可逆性损伤，而以空泡形成、线粒体异常和纤维化等为其组织学特征。但即使在慢性阶段，心衰也是可逆和不可逆性抑制的综合结果。对易感者造成显症性心肌病所需的乙醇量，尚未尽悉，估计需每日饮酒6标准杯（约合纯乙醇4盎司①），持续5～10年。经常酗酒者，虽非每日大量饮酒，亦可酿成恶果。社交场合并无酗酒问题的人，也能发生酒精性心肌病。因此必须说服这些人，让他们了解戒酒的好处，已有严重症状病人中，至少半数能受惠于此，获得明显改善，有些人的左室射血分数亦可恢复正常。其他病因性心衰病人，亦应戒酒。

化疗与心肌病

阿霉素（Adriamycin，doxorubicin）的心脏毒性（第191章），可在心肌心内膜活检上见到典型组织学改变，并有空泡性变性和肌纤维缺失。产生心脏毒性的可能机制是形成自由基、释出组胺和儿茶酚胺以及对

①1 盎司常衡=28.3495 g；药衡=31.103 g。
——译者

线粒体功能和核酸合成的影响等。剂量用达450 mg/m^2(体表面积)以上的病人中,5% ~10%发生明显心衰,而接受多个疗程的病人中,半数以上休息时射血分数减低10%。用药剂量较大和射血分数基线较低的病人,发生临床心衰的风险较大。功能失常可能继续发展,用药量至少在500 mg/m^2 以上的儿科病人中,10年后63%皆有一定程度的心功能失常检出。有阿霉素治疗史的病人,对另加的损害如心肌缺血、乙醇、病毒感染等特别易感,但消除新损害,仍可获得改善。如由血流动力学支持疗法使充盈压和体循环血管阻力减低,临床情况亦可改善,但心脏舒张则常相对为差。青春期前曾接受蒽环类抗生素(anthracyclines)治疗但未发现明显心脏毒性的病人,成年后可能发生心衰,心肌细胞的肌原纤维似有慢性丧失。功能失常可能继续,用药在500 mg/m^2 以上的儿科病人中,63%都能在10后检测到某些心功能失常。

环磷酰胺(cyclophosphamide)(第191章)治疗期间或用药最初数周,可能发生更急性的心功能失常,心电图上常有低电压性改变。心包炎及心包积液亦可见到,左室质量增加则被归因于出血性坏死。**异环磷酰胺**(ifosfamide)是一种更新的类似药物,能引起急性严重心衰和恶性室性心律失常。死于心源性休克和左室功能恢复正常的情况皆有报道。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)偶与冠状动脉痉挛和左室收缩功能减低有关。新药曲唑单抗(trastuzumab, Herceptin)与心衰发生增多有关,特别是过去曾因乳腺癌而接受化疗的病人。

干扰素-α(interferon-α)已被用于癌症、HIV感染和慢性肝炎的治疗,初用时约10%病例发生低血压和心律失常,心衰亦偶见,但停药后仍可恢复。还有一种细胞因子即白介素-2(IL-2),偶亦可致心脏毒性。

代谢性病因

心肌病与**儿茶酚胺**(catecholamine)过多有关,因影响冠脉微循环而伤及心脏,但肌细胞亦可因承受过多刺激和钙负荷而直接遭遇毒性效应。嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)能引起可逆性心肌病,**可卡因**(第30章)因抑制神经末梢对儿茶酚胺的再摄取而使突触处儿茶酚胺浓度增高,故能引起急性冠脉综合征,也能引起慢性心肌病。苯丙胺(amphetamine)也与心肌病有关。

在西方发达国家,**营养缺乏**(第231章)所致心肌病已不常见。硫胺缺乏可致脚气心脏病(beri-beri heart disease),开始为血管舒张状态,心排出量高,以后衰减为低排出量。亚洲某些地区硫胺缺乏是营养不良所致,但也有十来岁少儿因偏食精制食品而发生此症的报道。卡尼汀(肉碱)调控失常可致扩张或限制型心肌病,儿童尤甚。甲状旁腺功能减低、胃肠病变及螯合作用所致钙缺乏,直接影响心肌收缩功能;磷酸盐缺乏亦然,因为高能化合物需有此物。酒精中毒、糖尿病、营养不良恢复期和静脉高营养(hyperalimentation)时,皆可发生低磷酸盐血症(第114章)。镁是硫胺依赖性反应和钠钾三磷酸腺苷酶的辅因子,可因吸收障碍及肾排出增多而致匮乏(第115章)。

内分泌病(endocrinopathies)的多系统影响,亦可累及心脏。甲状腺功能亢进(第239章)影响心功能储备,除了三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine)的直接作用外,部分还由于心动过速和肾上腺素能敏感性增高。甲状腺功能减低抑制收缩功能和传导,并可引起心包积液。糖尿病(第242章)与心肌病的联系,与心外膜冠状动脉粥样硬化无关,但对后者亦确为一危险因素。糖尿病者的心肌病,特别是合并高血压的,临床表现舒张功能受累似更甚于收缩功能。除因需求增加而使心衰加剧外,高度肥胖(第233章)也是心肌病的原因,可使心室质量增加,收缩功能减低;减肥后可获改善。

家族性心肌病

家族性扩张型心肌病也与遗传因素有关,但其频度较肥厚型心肌病为小,而遗传模式的变异性则更甚。现在估计无其他明显病因的病人,约20% ~30%是家族性受累。其中常染色体显性遗传约占75%,其余大多是X连锁性。最典型的是与抗肌萎缩蛋白有关的病例,抗肌萎缩蛋白失常引起Duchenne和Becker X连锁横纹肌营养不良及心功能失常,这是抗肌萎缩蛋白启动子异常所致无横纹肌明显受累的X连锁扩张型心肌病。抗肌萎缩蛋白在肌纤维膜(sarcolemmal membrane)内面对肌细胞起稳定和支持作用,并与多种胞骨组成络合,如有失常,即引起其他类型的家族性心肌病。Emery-Dreifuss肌营养不良并有锚蛋白(emerin)异常,以X连锁形式发生,而以常染色体显性方式出现的同样表型,则是核纤层蛋白(nuclear laminar proteins)失常所致。肌动蛋白异常(15q14处错义突变)和其他胞骨蛋白改变如结蛋白(desmin)缺失和变黏着斑蛋白(metavinculin)的可变剪接(alternative splicing)等,家族性心肌病中也都

有记载。

迄今已从以典型家族性遗传方式出现的扩张型心肌病中，鉴定到5个基因座。除肌营养不良外，还已发现伴有二尖瓣脱垂（染色体10q21～23异常）和早发型传导系统病（1号染色体着丝粒区异常）的扩张型心肌病家族。

考虑到遗传与环境因素的相互作用，遗传可能引起的作用实际上还更复杂。血管紧张素转化酶的基因缺失，能影响对刺激作用的肥厚反应程度。对病毒感染的易感性，可能也是遗传性状决定的。近来报道一种柯萨奇病毒蛋白酶，能分解肌强蛋白，而使胞骨复合体解体。

线粒体肌病（mitochondrial myopathies）由母方下传，如Kearns-Sayre综合征（心肌病、眼肌麻痹、视网膜病和小脑共济失调）。线粒体异常所致心肌和横纹肌改变，可在青年时期迅速发展。有些家族睑下垂甚为突出。

至心律失常性右室发育不良（arrhythmic right ventricular dysplasia，ARVD）的特征是右室的局灶性纤维脂肪组织取代，这种取代主要发生在右室游离壁和心房，引起室性和室上性心律失常，并常以此为其表现症状。提出的病因如心肌组织先天性发育不良、局灶性损伤及纤维性取代等。有些病例以左室功能失常出现，最初并未发现右室异常，在常规超声心动检查中，亦常被疏漏。近来发现约1/3病例有家族性受累证据，表现为常染色体显性遗传，至少已从1号和14号染色体上鉴定到4个基因。如人们熟知的来自地中海地区的Naxos综合征，家族中受累成员都有显著的卷发和掌角化过度的特征。

与限制型心肌病的重合

主要引起限制型心肌病的疾病（见后文），有时会发生重合，引起与扩张型心肌病相符的征象，特别是当心室扩张不重时，分析一切心肌病时，都要想到**血色病**（hemochromatosis）（第225章）和**结节病**（sarcoidosis）（第91章），限制性病变时尤须如此。**淀粉样变性**（amyloidosis）（第290章）与扩张型心肌病的混淆，虽不像与肥厚型心肌病那样更易发生，但如遇室壁肥厚而收缩功能中度减低的情况，仍应想到。

虽然对心衰过程特别是遗传影响认识的提高，已使原因不明性病例的数量减少，但是即使经过周密的检查和分析，大多数扩张型心肌病患者还只能考虑为特征性，也就是原因不明。

扩张型心肌病的检查

临床表现和病史

扩张型心肌病患者的病史，就是劳动耐受性逐渐减低的过程，有时还有胸痛、晕厥和临床栓塞性事件。急性发病可能反映某一新问题，如在其他病因所致、过去未被发现的慢性心肌病基础上，又发生了甲状腺功能亢进。但以数日至数周时间迅速发病，常提示病毒性或巨细胞性心肌炎。作为心包炎典型症状或类似急性心肌梗死的胸痛，亦可由于急性心肌炎，室性心律失常也是这样，可在左室并无功能失常检出的情况下出现。但是无论病因如何，很多病人都反映此前6月中，有过上呼吸道症候，没有心肌病的人，大多也是如此。充分了解有关饮酒和吸食毒品（可卡因）的病史，需要很高的耐心和技巧。家族中可能属于心肌病的历史，亦有助益，应仔细查问有关"严重心脏病发作"所致猝死的情况。其他特异性线索如职业性毒物接触、曾在南美农村居住、常接触生肉制品等，对特定病因亦有提示作用。

病史方面，还要注意关问可以反映血流动力学代偿水平的症状，因为心衰症状大多都是心内充盈压或系统灌注的血流动力学异常引起的。休息时充盈压增高能引起端坐呼吸、仰卧咳嗽和阵发性夜间呼吸困难（第55章）。轻微活动如穿衣或步入浴室即感呼吸困难，亦表明休息充盈压增高，但中度运动如上两段楼梯、步行两个街区（路口），即感气促，一般是提示心排出功能储备减低。食欲不振、稍食即饱、腹部不适等，一般皆为右心充盈压增高所致，常有继发性三尖瓣反流。水肿一般都提示液体潴留，但青年人即使充盈压已大为增高亦常无水肿，而老人的水肿，也可能是局部的非心源性因素所致。这些症状在各型心肌病时都常见，实际上所有心脏病充盈压增高时都常有水肿。所谓**充血性心力衰竭**（congestive heart failure）就是描述充盈压增高的综合征，而不是反映心衰病因和心肌病原因。

休息时无肺充血症候的病人，应对其活动能力尽可能作出精密的定量评估（第46章）。了解病史时，还要注意问到近期是否有过提示心律失常的晕厥或晕厥前期的情况，以便必要时安排电生理方面的检查。此外还应注意可能反映脑或末梢栓塞的症状。

一般心脏检查

一切疑为心脏病的患者,检查时一般都应包括体循环代偿情况、心内异常症候和对病因有提示作用的心外线索等内容。提示休息时充盈压增高的体征如颈静脉压增高,肝颈反流异常,肝充胀和腹水,末梢浮肿,啰音等,后面3项是最为人熟知但在慢性心衰时则是最不敏感的体征。对心律规整的病人,评估灌注是否充分的最佳指标是脉压差,主要是收缩和舒张压之差,心指数 >2.2 L/(min · m^2),舒张压一般应超逾收缩压的25%以上。四肢发凉常反映重度灌注不足,但任何人焦虑时手足皆可发凉。意识状态模糊、漠不关心、浑然入睡等,可能反映脑供血不足。有些明显失代偿病人,可有交替和周期性呼吸。如休息时血流动力学情况似仍正常,检查心功能储备,开始可请病人在走廊步行5分钟,更客观的检查方法是做运动试验,分析摄氧和缺氧阈。

扩张型心肌病时,左室搏动常向外移位,但也有主要向后扩张而向外移位不明显的情况。搏动一般皆为弥散性,但不持久。限制型心肌病时,搏动移位较小,但 S_4 常极突出。任何可以引起继发性右心衰竭的病变,都能形成单独的右室搏动,而能在吸气时由胸骨左缘、剑突下方触及。常能听到 S_3,并可能伴有 S_4;任何心肌病时,S_3 不断增强常反映心室容量负荷的加重。但没有奔马律并不表明不存在心衰,因为很多病人从无此征出现。一旦发生血流动力学失代偿,二尖瓣反流常甚明显,但不一定都能听到反流杂音。按此杂音以腋部听诊最为清晰,但可能与三尖瓣反流时胸骨区的杂音重合。肺动脉压明显增高的病人,舒张早期可能有一肺动脉瓣反流的中音调杂音。

诊断

一旦发现病人有符合心衰的症状或体征,鉴别诊断上首先要确定的是心脏在这里所起的作用。举例来说,急性肾衰竭和肺本身病变也能引起某些同样症状与体征。根据查体所见,虽亦常能作出诊断,但一般仍应由超声心图来证实(图73-1)。一旦发现与心脏有关,就要注意是否为外科心包病或原发性瓣膜病,这些都能由超声心图提供重大信息。虽然分类(表73-2)意味着严格区分,但在病变范畴上也有模糊不清处,从限制型疾病到射血分数正常而心室充盈障碍的病例,到边缘性肥厚和典型肥厚型心肌病。虽然心肌的病理改变显然不同,但就充盈压增高和液体潴留的临床表现而言,都是相似的。

根据病史、体检和超声心动图,虽常已提示特定心脏病变如冠状动脉病变、心脏瓣膜病等,但确诊和量化评估,可能仍须心导管检查。还要注意心衰是否为外周性心脏要求过重所致,如慢性严重贫血(血红蛋白一般须在 8 g/dL① 以下)及末梢动静脉瘘(如Paget病时,大型透析造瘘亦偶见)时。心动过速诱发的心肌病,儿童和青年中最常见,成人可能由于室上性或缓慢的室性心动过速,此时心率长期或经常 >120~140/分,但是完全可逆的。如果不存在其他这些情况,或尚不能解释心脏功能失常,下一步就是由超声心动图在扩张型、限制型和肥厚型心肌病间作出鉴别。

实验室检查(表73-3)

胸片常显示心脏扩大,但有些病例先是左室向后明显增大,以后才在前后位胸片上看到心廓的增大。胸片上心脏扩大程度,往往更多反映右室而不是左室的扩大度,并有预后意义,因为右室衰竭预后更为不祥。肺内血管再分配是可变的,而且比临床情况滞后,因此已知心衰者以确定容量状态是不够的。

要做全血细胞计数,因为严重贫血亦可引起心衰。末梢血中如有嗜酸性粒细胞增多,应注意追查系统性变应反应,因为它也能引起过敏性心肌炎,还应注意追查寄生虫病,考虑限制性心内膜病(见后文)。反映肝、肾功能不良的钠和其他化学成分的减低,一般是提示血流动力学受累程度,而非暗示任何特定病因。急性心肌炎时肌酸激酶水平可能增高,但心肌炎和横纹肌炎皆可如此,慢性肌营养不良时亦可增高。血清利钠肽(natriuretic peptides)测定已被用于心衰的诊断和治疗。紧急情况下,初查脑利钠肽 <100 pg/mL,心衰一般即可排除(第50章)。系列测定病毒效价,可能有助于心肌炎的诊断。另如弓形体病、Chagas病及抗链球菌溶血素等效价测定亦可考虑。涉危病人应作HIV血清学检查。有时弓形体病和Lyme病血清学检查可能阳性,或为心肌病的病因。如有活动性胶原血管病的血清学证据,亦应想到心脏受累问题。选择一种敏感的促甲状腺素(thyroid-stimulatinghormone)检查法,一般即可完成对甲状腺

---

①原文为 8 mg/dL,当误。

——译者

表 73-3

心肌病的实验室检查

临床评估
完整病史和体检,确定心脏和非心源性病变*
检查从事常规和要求活动的能力*
检查容量状态*
实验室检查
心电图*
胸片*
二维和多普勒超声心动图*
化学分析
血清钠*,钾*,葡萄糖,肌酐*,血尿素氮*,钙*,镁*
白蛋白*,总蛋白*,肝功能试验*,血清铁,铁蛋白
尿液分析
肌酐激酶
促甲状腺素*
血液学
血红蛋白/血细胞比容*
白细胞计数与分类*包括嗜酸性粒细胞计数
血沉
初步检查(只限适选病人)
可疑感染的效价
急性病毒(柯萨奇病毒,埃可病毒,流感病毒)
人类免疫缺陷病毒,Epstein-Barr 病毒*
Lyme 病,弓形虫病
Chagas 病
拟作干预性治疗的心绞痛病人心导管及冠脉造影*
急性风湿病的血清学检查
心内膜心肌活检

*美国心脏学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)成人慢性心衰工作准则中1级建议。(Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. Executive summary. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 2001 - 2013.)

病的筛检。其他内分泌病特别是嗜铬细胞瘤,亦需虑及,但也不是所有内分泌病都要通过大量实验室检查逐一排除。检查铁和转铁蛋白(transferrin),应能排除血色病(第 225 章)。

心脏的实验室检查

扩张型心肌病时,心电图(第 50 章)常能发现左室扩张,R 波发展不良,$R_{V6} > R_{V5}$。电压明显减低,提示淀粉样变性(amyloidosis)或心包积液。左房改变亦常见。还可有心房颤动。约 20% 病例有左束支传导阻滞,很多病人都有非特异性 QRS 波延长。除 Chagas 病外,右束支传导阻滞较少。PR 间期常延长,有些病例系列中与存活率减低相关。更严重的传导阻滞可能提示巨细胞性心肌炎、结节病及淀粉样变性。T 波常有非特异性改变。射血分数尚能保持的心衰病人,左室常肥厚但无扩张。

多数病人都应以超声心动图(第 57 章)为心脏实验室检查的起始,以资确定左室(并常含右室)扩张和收缩功能减低,区分扩张型心肌病与其他类型的心肌病(图 73-1)。此外,如有原发性瓣膜病和间隔缺损,亦能检出。原发性二尖瓣反流可能很难与扩张性心衰所致继发性二尖瓣反流鉴别,但如瓣叶或腱索异常,则前者的可能性较大。一般说来,如二尖瓣反流严重并有肺充血症状,射血分数 > 30%,应为原发性瓣膜病或限制型心肌病,而继发于心室扩张的二尖瓣反流则是在射血分数较低的情况下发生的。局灶性室壁运动失常多为冠状动脉病变所致,但 Chagas 病和结节病时亦常有之,实际上任何心肌病时皆可见到。左室不成比例地过度肥厚,则可能是既往高血压或"燃尽"的肥厚型心肌病为其原发病因。核素显影(第 52 章)偶亦有助于炎症性病变的诊断,但敏感度和特异性都有限。局灶性铊缺损虽可使冠心病的诊断概率增加,但亦可见于非缺血性心肌病,特别是结节病时。左室射血分数大为减低的病人,不能由核影像检查来诊断或排除冠状动脉病变,他们的灌注异常可能很广泛,或因缺乏正常心肌的参照而被失察。

一切心绞痛和心衰病人如拟考虑血管重建疗法,冠状动脉造影(第 54 章)即不可少。不知道是否有冠状动脉病的胸痛病人,也应建议冠脉造影。但无缺血症状的病人是否应做心导管或血管重建,则仍有争议。右心插管测定心排出量和充盈压,可能有助于临床检查评估的证实,已有血流动力学失代偿时,则能引导下一步治疗。

心衰病人不必常规都作内膜心肌活检(endomyocardial biopsy),但心脏移植后病例,应以此常规监测排异反应(第 80 章),还有助于对血色病、心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis)、淀粉样变性、结节病、嗜酸性粒细胞增多性心肌炎和巨细胞心肌炎的诊断;此外,还常用于蒽环类抗生素(anthracyclines)持续治疗时的风险评估。大多数慢性心肌病患者,活检时皆可见到的改变如细胞大小不一、核肥大("棚车"核,"box-car" nuclei)、纤维化等,这些虽被认为有"诊断意义",但对治疗并无特定提示作用。

预后

近期发生的心肌病,可望明显恢复的几达 50%,但起病时功能影响最重的病人,恢复概率较低。病因不明的慢性心肌病患者,预后决定于左室功能稳定还

是破坏,以及血流动力学代偿情况。一般说来,预后如何与保持的功能类别是平行的:Ⅰ类扩张型心肌病者,1年死亡率不到10%,Ⅱ类病人10% ~15%;Ⅲ类20% ~25%,Ⅳ类病人虽经积极施治以缓解充血,死亡率仍近50%。其他主要预后因素还有左室射血分数,但如<25%,症状严重,对预后的提示作用即减低。左室舒张内径大,对任何阶段的心衰来说都是提示预后不佳的强烈征兆。随着时间的推移,左室射血分数下降及内径增大,皆为不祥之兆。右室功能如能保持,预期后果较好。血清钠和运动时耗氧峰值亦有预后意义。

治疗

考虑为近期活动性病变,并有一定好转希望的病人(如病毒感染后和围生期心肌病),常劝告患者此后3~6月内,应避免剧烈劳动。但发出这样的“禁令”,依据并不充分,主要是鉴于急性病毒性心肌炎的鼠类模型,可因游泳而死亡增多,再有就是人类个别罕见案例的经验。应劝告患者保持活动,继续定时步行,白天不要卧床休息,以免影响生理调适,引起抑郁和睡眠形式改变,还可能发生静脉血栓形成。

如无提示特异治疗的病因,心肌病的治疗即应按各期心衰处置(第56章)。从无症状到有严重症状的病人,都应作血管紧张素转化酶抑制治疗,除非由于血管水肿、耐受不良性咳嗽、进行性肾功能障碍或显症性低血压等原因而须予禁忌。●稳定性心衰病人,都应给予β受体阻滞剂。●这些药物都应在严密观察失代偿症候的情况下,在能改善心室功能,减少因病情发展而需住院调治的。但活动性容量负荷过重、显症性低血压和近期病情不稳定应作静注治疗的病例,不推荐β受体阻滞剂,●有些病人即使临床心衰并未恶化,亦可由于疲劳难消或抑郁而需停药。地高辛能改善心衰症状,减少住院时间,而对死亡率似无明显影响。●醛固酮阻滞的效益还在增加。●虽经血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂和地高辛等经验治疗,仍有充血或稍事活动即感呼吸困难时,可以扩血管剂和利尿剂联合应用,针对血流动力学情况积极矫治(包括使充盈压接近正常),常能使代偿恢复和保持。内科治疗无效而QRS复波延长的病人,心脏再同步化(cardiac resynchronization)是有好处的。●内科治疗确无效验的病人,如无其他情况影响天年,应考虑心脏移植(第80章)。但是必须认识到:美国每年能得到的供体心脏不到2500个,而顽固性收缩期心衰病人估计有50 000~100 000人之多。非缺血性心衰病人的心室缩减术(Batista手术)已不再做,但是认识到心室几何形态的重要性,使得在作冠状动脉搭桥术时,切除心室前壁心肌瘢痕组织的已在增多。等待心脏移植的病人,常以左室辅助器材作为“桥梁”,今后对经过精心选择的病例,也可考虑为“终极”治疗。

限制型心肌病

3大类心肌病中,限制型心肌病(restrictive cardiomyopathies)是最不常见的。此型心肌病虽主要表现为扩张性能(distensibility)的减低(舒张功能失常,diastolic dysfunction),但也常伴有一定程度的收缩性能和射血分数的减低(收缩功能失常,systolic dysfunction)。血流动力学上,最初是舒张末期压力增高,左房压力即随之而增加,但心排出量则在进入晚期前尚可保持。虽然心室内径正常经典观念认为是“不扩张的”,但实际上很多限制型心肌病是伴有一些心室整体或局灶性扩张的。虽然充血症状未达原发性扩张型心肌病那样的程度,但心房则可因长期承受高充盈压而明显增大。限制型心肌病常为心肌中有异常物质沉积所致(表73-4),并可由此分为“浸润性”和“储存性”两类,前者指异常物质主要在肌细胞间,后者则是聚集在肌细胞内。心内膜心肌纤维化和嗜酸性粒细胞增多性心肌病是由于剧烈的纤维增生反应(特别是心内膜和心内膜下层)而受到限制的。辐射和硬皮病时纤维化更为广泛,多柔比星(doxorubicin)心肌病亦与此有关。但限制性病变亦可无明显病因,有时还有家族性。

诊断

区分限制型心肌病与扩张型心肌病及心包病,是首先面临的挑战(第74章)。限制型心肌病的特征是右心症状的发生常比大多数扩张型心肌病早,心脏搏动不很突出。充盈性改变如S_4明显,颈静脉搏动上Y降支快等常更显著。超声心动图上,限制型病人的左室舒张期内径常小于6~6.5 cm,射血分数>30%。作为限制型心肌病主要临床特征的充血症状,原发性扩张型心肌病者在射血分数降至30%以前,罕有发生。超声心动检查中弛缓和舒张期充盈异常,

有助于射血分数接近正常病人生理障碍的证实,但对此型心肌病与其他心肌病的鉴别则帮助不大,它们的充盈情况是由容量负荷程度决定的。原发性限制型心肌病与外源性心包病鉴别困难,常需在介入性血流动力学测定时对左右心室充盈情况进行比较,并以计算机断层摄影(CT)及磁共振成像(MRI)技术检查心包,特别是有纵隔照射史的病人,因为它既能引起心肌病,也能引起心包病变。

治疗

由于收缩功能相对保存,有些限制型心肌病患者可能多年误诊为疑病(hypochondria)或调适不良。长期面对充盈压增高,可能造成不可逆性肺动脉高压,而与二尖瓣狭窄时的情况相似,有时诊断前已发生真性心源性肝硬化。发生充血性症状时,可能以顽固性胸水、腹水为突出征象,有时为严重恶液质(cachexia)。利尿剂治疗虽有帮助,但不能根治。钙通道阻滞剂理论上能改善舒张期弛缓,但尚未为临床结果所证实;静脉反流减少而未同时使心室顺应性得到改善,可使心排出量明显减低。个别放射性、家族性或特发性限制型心肌病患者,可因症状始终甚重而被选为心脏移植对象,尽管他们的射血分数比大多数候选心脏移植者都保持较好。如有可能,应争取在发生严重营养不良前进行确切治疗。

表 73-4

限制型心肌病的病因

浸润性
淀粉样变性
结节病
Gaucher 病:巨噬细胞充含葡萄糖脑苷脂
Hurler 病:巨噬细胞充含黏多糖
贮积性
血色病
Fabry 病
糖原贮积病
纤维性
辐射
硬皮病
代谢性
肉碱(卡尼汀)缺乏
脂酸代谢缺陷
心内膜性
可能有关病变:
热带心内膜纤维化
嗜酸性粒细胞增多综合征(Löffler 心内膜炎)
类癌综合征
辐射
阿霉素
与扩张型心肌病重合
早期("轻微扩张型心肌病")
由扩张型心肌病部分恢复
心肌代谢缺陷
特发性

浸润性限制型心肌病

淀粉样变性(amyloidosis)(第 290 章)是浸润性心肌病(infiltrative cardiomyopathy)最常见的病因。有临床表现的心脏淀粉样变性一般来自原发性淀粉样变性,为浆细胞大量产生免疫球蛋白轻链所致,常见于多发性骨髓瘤和家族性淀粉样变性时,沉积物中含有一种异常的前白蛋白(prealbumin)即甲状腺素转运蛋白(transthyretin),伴有不同的特异点突变(point mutations),很多是与肝、肾有关,而未侵害心脏。继发性淀粉样变性很少累及心脏。老年性淀粉样变性累及正常的甲状腺转运蛋白,老人中偶可发生心衰症候,但病情进展比原发性淀粉样变性慢得多。美国黑人中常见的甲状腺转运蛋白点突变,能引起与年龄相关的淀粉样变性。淀粉样纤丝向间质浸润,可使心室变硬,还会取代一些收缩成分(图 73-3)。心房虽亦有此物发现,但尚不致影响心房的扩张。传导系统常被波及,而有缓慢型心律失常发生。小动脉周围如有淀粉样物沉积,将使微循环受到影响,而使收缩和舒张功能受累更甚,有些病人发生心绞痛甚至心肌梗死。

像其他心肌病一样,最早症状可能也是劳力性呼吸困难。充血发生比扩张型心肌病早。常伴有腹部不适和末梢水肿等右心充血症状。晕厥可能反映窦房结或房室结受累。个别心绞痛可能为小血管缺血所致。有些病人可能以体位性低血压出现,系淀粉样物所致自主神经病变。其他受累症候如巨舌症(macroglossia)、腕管综合征(carpal tunnel syndrome)及小鱼际萎缩、皮肤脆弱易损(friability)、肾病综合征(nephrotic syndrome)、多发性骨髓瘤等,亦可提示淀粉样变性的诊断。

尽管超声心动图显示心室壁增厚,但心电图上则以电压明显减低为其特征 。有些病例可由超声心动图上典型闪耀折射情况而作出诊断。约 80% 病例能

由血清或尿中检出一种单克隆蛋白。皮下组织或直肠活检常能发现淀粉样变性。有淀粉样物浸润的心脏，心内膜心肌活检发生穿孔的风险较大，但可在间质及冠状血管周围发现浸润，苏木精－伊红染色沉积物呈粉红色，特异刚果红染色可见双折光(birefringent)特征。已有症状的病人，心肌受累面积一般已达25%以上。

淀粉样变性一旦发生心衰，中位数存活时间已不到1年，幸能生存5年者不到5%。死亡大多是突然发生的。家族性淀粉样变性病人，病程经过比有单克隆丙球病(monoclonal gammopathy)者要慢。诊断此症的重要性，亦在排除心脏移植的可能，这样的病例不能选作心脏移植的对象，否则移植后淀粉样变性仍将迅速复发。对症治疗应针对充血症候进行处理。扩血管剂治疗，收效不如扩张型心肌病，因为收缩功能失常不很明显，对高充盈压的依托性又较大，又常伴有自主神经病，而由此可能导致体位性低血压。地高辛(digoxin)未见有何明确效益，毒性则可增加，特别是使传导阻滞更为加重。伴有单克隆丙球病者，以秋水仙碱(colchicine)或美法仑(melphalan)加泼尼松联合治疗，有效率亦仅20%～30%。

对症治疗侧重在充血症状方面。由于收缩功能失常，对高充盈压的依赖性较大，又常伴有自主神经病(可致体位性低血压)，因此扩血管剂治疗不像扩张型心肌病那样有效。地高辛在淀粉样变性时偶有毒性增加的报道，但此说并未为系统性复习所证实。心内常有血栓，故可能应建议抗凝疗法。葡萄糖脑苷脂(glucocerebroside)代谢的**Gaucher病**(第222章)和黏多糖(mucopolysaccharide)代谢的**Hurler病**(第276章)使得心肌中有异常代谢物充斥的细胞浸润，一般都考虑为浸润性心肌病。Hurler病还累及心瓣膜和冠状动脉。心脏**结节病**(第91章)的间质炎症和纤维化，开始对舒张功能的影响大于收缩功能。但更常见的表现是左室射血分数减低和不同程度的心室扩张，可能伴有心律失常或胸痛综合征临床表现为限制型但也可能是扩张型心肌病(见前文"*肉芽肿性疾病*")。

贮积病

淀粉样变性和结节病都是在肌细胞周围发生的，贮积病(storage disease)时则主要是聚集在细胞内。对此成人最常见的实例即**血色病**(hemochromatosis)(第225章)，多为常染色体隐性遗传，系调节铁吸收

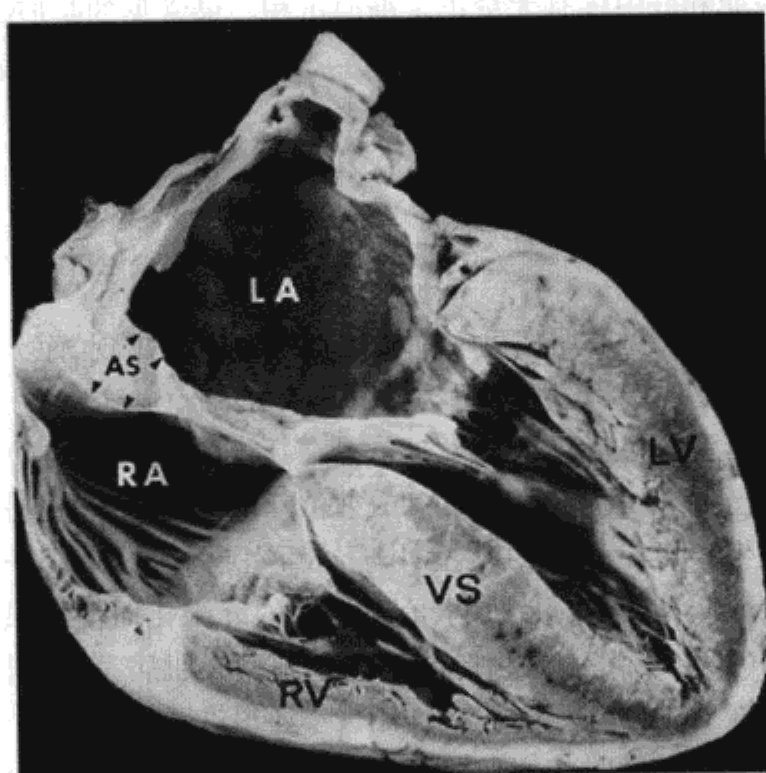


图73-3 心脏淀粉样变性的尸检标本，可见室间隔(VS)、房间隔(AS)、左室(LV)和右室(RV)肥厚，左房(LA)扩张。(罗切斯特市梅育医院 William Edwards 博士惠赠。)

的基因缺陷所致。估计纯合子等位基因突变频率为1000:5。除遗传缺陷所致血色病外，溶血性贫血和输血负荷过重亦可致此症。铁主要沉积在肌细胞的核周区。细胞结构和染色体功能破坏，导致细胞死亡，代之以纤维化。房室结亦可受累。左室扩张不一，可兼具扩张和限制型病症，但在本病早期则常以限制型征象为主。扩张通常皆在左室，左室舒张期内径<60 mm，但严重病例的射血分数则常<30%，这与其他限制型病变是不同的。通常由临床表现、血清铁水平和转铁蛋白饱和度增高等作出诊断(>50%)。血色病时血清铁蛋白的增高，但其他肝病时亦可增高，还是一种普通的急性期反应物。遗传测试可能有助。心内膜心肌活检取材铁染色可以作出诊断。早期诊断甚为重要，因为在细胞损伤尚非不可逆转时，静脉放血(phlebotomy)和去铁胺(deferoxamine)螯合疗法可使心功能改善。但死于血色病的患者，主要是死于肝硬化和肝癌，而非心脏病变(第154章)。

特异性代谢酶缺乏，可使异常代谢物聚集于心肌，导致心室质量增加和限制型心肌病。Fabry病(第222章)时，心肌细胞内糖脂聚集，另亦见于心瓣膜、血管壁、皮肤、角膜、肾、胃肠道和中枢神经。为X连锁遗传病，男子多于四、五十岁时，死于多脏器受累。有些杂合子妇女也发生心肌病。糖原贮积病(glycogen storage disease)(第213章)是由于酶缺乏致使心肌、横

纹肌和肝中皆有大量正常糖原沉积。最常见的是Ⅱ型即 Pompe 病,患者室间隔和游离壁大为增厚、QRS 振幅增大、PR 间期短,常于生后数年夭亡。

纤维增生性限制型心肌病

限制型心肌病可以弥漫性纤维性改变出现,而无异常物质聚积。胸部恶性损害的放射治疗(第 19 章),即可引起限制型心肌病,通常是在数年内发生,但亦可延至 15 年后。以阿霉素和放射治疗的病人,可能更易发生。阿霉素(柔红比星)本身亦可引起一种以收缩功能减低为特征的心肌病,心室扩张因纤维化而受到限制(第 191 章)。放射既能引起限制型心肌病,又能引起缩窄性心包炎,二者的作用大小还很难区分。

硬皮病时的心脏纤维化(第 281 章),是汇集于间质,但亦可由于小血管微观梗死的缺血性改变。左室扩张幸甚罕见,由此所致充血性症状,治疗可能甚难收效。

心内膜限制型心肌病

限制型心肌病的临床征象,亦可缘于心内膜的特异性受累,而室壁厚度则相对正常。在赤道非洲,死于心内膜心肌纤维化的病人,约占心源性死亡的 15% ~25%,以社会经济地位低下的青年病人居多。左右心室皆可受累,而以二者共同受累居多,心室流出道及房室瓣密实增厚,其下心肌及收缩功能则未受累。心房可能极大,并可有心包渗漏。

心内膜心肌纤维化(endomyocardial fibrosis)虽与发生在温带地区的嗜酸性粒细胞增多综合征(hypereosinophilic syndrome)相似(第 184 章),Löffler 心内膜炎的特征则是年龄大,男性为主,病程经过也比心内膜心肌纤维化更为激烈。嗜酸性粒细胞持续增多至 1500/mm^3 以上,而无其他可使心、肺及其他脏器功能失常的病因。据认为是酸性颗粒损伤心内膜,再使该处成为血小板栓和纤维化发端之处。嗜酸性粒细胞增多性心肌炎可能不同程度地存在。心尖可能封闭,超声心动图上可以看到典型改变。二尖瓣和三尖瓣皆受累,故房室瓣反流甚为突出。血栓形成的表面,可以成为体循环多处栓塞的起源。心导管检查可见充盈压增高,并常有瓣膜反流征象。多发性系统栓塞可能即来自血栓表面。肾和肺常受累,患者可有皮疹、发热和咳

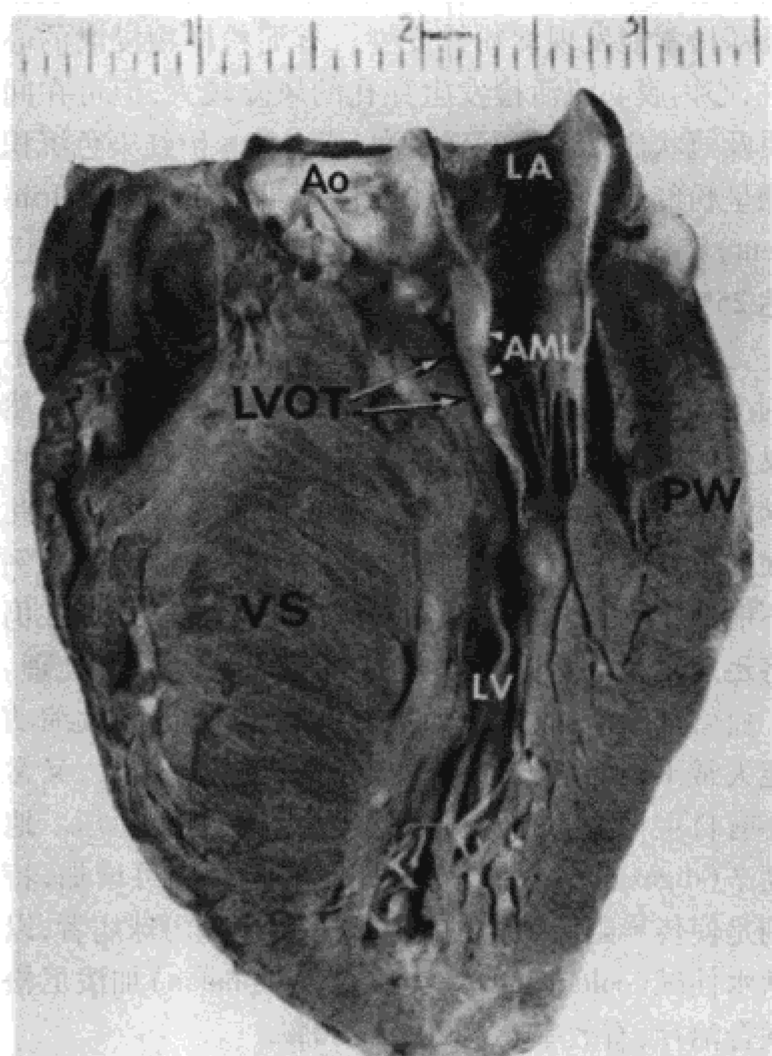


图 73-4 肥厚型心肌病原始案例之一,可见室间隔(VS)显著肥厚,与二尖瓣前叶(AML)接触,侵占左室流出道(LVOT)。左室(LV)腔大为减小。Ao = 主动脉;LA = 左房。(由 Teare D. Asymmetric hypertrophy of the heart in young adults. Br Heart J,1958,20:1.)

嗽。皮质类固醇和细胞毒性药物的免疫抑制疗法,能减轻嗜酸性粒细胞负荷和酸性颗粒对心脏的损伤。

利尿剂和抗凝剂对心内膜心肌纤维化和 Löffler 心内膜炎都是重要辅助治疗。顽固性病例虽有广泛性手术切除,但围手术期死亡率约 20%,很多病人纤维化又告复发,功能持续受限。

类癌(第 245 章)释出的 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleactic acid)及其他物质,也能引起心内膜损伤,而在有肝转移发生时,是不能对它们充分清除的。主要受累部位是三尖瓣、肺动脉瓣和右室心内膜,但卵圆窝开放或肺转移时,左心瓣膜亦可接触到类癌分泌物而同样受累。

特发性限制型心肌病

有时限制型心肌病的诊断,是在未发现任何特异

病因时作出的。孤立性收缩功能虽仍相对正常,射血分数则常已降至30%~45%范围,由于充盈受限和继发性瓣膜反流,心排出量可能已受影响。对任何一位具体病人来说,如左室射血分数轻度减低,左室容积稍有增加,而充血症状甚为明显,舒张期充盈模式失常,即提示限制型心肌病,而症状的相对缺如则与"轻微扩张型心肌病"相符。有些病毒感染及乙醇所致明显扩张型心肌病患者,在左室功能得到明显改善后,射血分数可在40%以上,但由于顺应性(compliance)减低,劳累性呼吸困难仍甚明显。特发性限制型心肌病的病程,一般比同等症状的扩张型心肌病为长。还有别无其他明显病因的限制型心肌病的家族报道。Noonan综合征中,有一种常染色体显性遗传的无肥厚性改变的限制型心肌病发现。

肥厚型心肌病

经典型

病因和生理

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy)为一常见遗传变异,约每500人中即有1例;至少8个基因约125种以上不同突变中的任何一种,都可致此病;这些基因编码的蛋白有肌小节蛋白中β肌球蛋白重链(β-myosin heavy chain)、心肌钙蛋白T(cardiac troponin T)、α原肌球蛋白(α-tropomyosin)和肌球蛋白结合C蛋白等。几乎半数病例是以常染色体显性方式下传的,散发病例大多是自发性突变。家族内和不同家族间,表型外显度(phenotypic expression)可有明显差异。

主要特征为非由其他心脏病引起的左室明显肥厚,间隔亦常有非对称性受累,射血分数超逾正常,左室收缩期内径则减低(图73-4)。病理改变为肌细胞排列明显紊乱,呈典型涡状,大肌束结构亦被破坏。所谓"梗阻性"和"非梗阻性"的描述,则指能否在休息时测得或以减低左室容积手法检出影响左室流出的压力阶差。过去对此综合征用过的名目有非对称性间壁肥厚、肥厚梗阻性心肌病、特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄等,现在大致已为**肥厚型心肌病**所取代。

受累心室收缩功能亢进,射血分数超逾正常,有时左室腔几至闭合程度。舒张期扩张性能大为受限,故充盈压增高而致呼吸困难。运动及心房颤动时,充盈压增高更甚,呼吸困难也更加剧。虽无心外膜冠状动脉病导致心绞痛型胸痛,但由于心室肥厚,腔内压力增高,需氧增多,仍可发生心肌缺血。

约25%病人已有或能诱导流出道梗阻,这是由于二尖瓣前叶对合于间隔,可使充盈压更为增高,影响前向性流出。有此改变的病人,收缩中期压差可以接近重度二尖瓣狭窄时的程度。可使左室容量减低的操作,如Valsalva手法、血管扩张、蹲下起立等(第46章),可使压差出现或增高。收缩性能增强亦可使压差加大,如室性早搏后的一次心搏(Brockenbrough现象)。握持可使体循环阻力增加,压差减低。压差增大致使心排出量减低,室内压增高激活迷走反射,以及肌细胞结构异常区引发的室性心律失常等,都有可能引起晕厥。

由家族成员或群体筛检发现的肥厚型心肌病,约90%患者都尚无症状。多数病人都是在20~40岁间出现症状,也有个别病人延至50岁后。现症表现如运动时呼吸困难、胸痛、心悸、晕厥等。通常是在剧烈运动时或其后发生晕厥的。无症状病人心脏检查除左室搏动稍强外,可能别无所见。心房充盈时顺应性减低,可能会触及或听到S_4奔马律,一般在胸骨左下缘处最易听到。为流出杂音和二尖瓣反流的综合表现。杂音的特征是质地粗糙,前述可使心室减小的手法操作时,杂音强度增加。压差阻碍射血时,颈动脉既能传递收缩早期也能传递收缩晚期("双峰")搏动。颈静脉出现增强波,一般是反映右室顺应性减低,因为此时是间隔失常而非右心衰竭。

超声心动图确定肥厚诊断(图73-5)。典型非对称性间隔肥厚,是指间隔与后壁厚度之比至少1.5,但"不对称"不是诊断肥厚性心肌病所必需的。多普勒检查则能明确休息时压差。还常藉此除外并存冠心病所致胸痛成分。常以心导管检查来对压差定量,老年病人还可藉此排除合并冠心病引起的胸痛成分。心电图改变最常见的是左室肥厚和Q波增加,因此有时被误作梗死。左房异常可由P波看出,但PR间期短、QRS波模糊,又可能误作预激(pre-excitation)。

如何正确筛检肥厚型心肌病,争议仍多,但这是运动员猝死最常见的病因。现在还不清楚:运动员中猝死增多在多大程度上是由于生理性心室肥厚发展为病理性,或在此基础上又因竞技时突发自主神经冲动而诱发心律失常,还是这个群体的发生率高。患者

一级亲属中约25%发现有超声心动图改变。

治疗

对症治疗

无症状病人是否需要治疗，争议渐多，因为通过遗传筛检，已发现更多无症状青年病人，他们可能受惠于预防疗法，但也有更多年龄较老无症状病人，已经享有天年，提示它是一个较为良性的过程，比过去对某些病人的观察好。在尚无有利资料的情况下，对无症状病人一般是不鼓励治疗的，除非已有重度肥厚，如成人心室壁厚度 > 35 mm，或流出压差已甚显著（图73-6）。

一旦已有症状发生，就应积极治疗，目的是改善舒张期充盈度（此举也许还能减轻心肌缺血）和减少猝死的发生。β 肾上腺素能受体阻滞剂和维拉帕米（verapamil）是常用的对症治疗药物。它们的主要作用都是随着心率的减低和舒张期的延长以改善舒张期充盈度。而减低正性肌力作用，则可直接减低心肌的耗氧量，从而减轻心肌缺血，减少流出压差的发生。丙吡胺（disopyramide）减低心肌收缩力，但发生心房颤动时，亦能提高房室传导，故如选用本品，一般都与β受体阻滞剂合用。丙吡胺的临床效益，随着时间的推移可能减低，现在已不像过去那样常用。

任何原因致使舒张功能障碍时，液体潴留程度常已逾保持心室最佳充盈度所需的容积。如液体潴留已甚显著，应以利尿剂治理，但应注意利尿过度的容量匮乏问题，因其将影响心脏排出，而使压差刺激更为加剧。

肥厚型心肌病常发生心房颤动，其发生率也许比其他伴有慢性心房压增高的病变都高。鉴于心室率过快、心房补充心室充盈作用的丧失以及充血症状等的有害影响，因此必须努力取得和保持窦性心律，对此最常用的药物就是胺碘酮（第59章，第62章）。即使窦性心律未能保持，在保持缓慢的心室回应率上，胺碘酮也是有益的。β受体阻滞剂及维拉帕米亦可用于这一目的，但单由这些药物，往往尚不足以收效。顽固性快速心室率的病人，可能需切除房室结，再为安置永久性双心腔起搏（dual-chamber pacing）（第61章）。有心房颤动史的病人，即使已经恢复窦性心律，亦高度提示抗凝的必要，因为复发时发生栓塞事件的概率甚高（第59章）。

真正的顽固性症状实不多见，只见于约5%～10%病例，但应根据收缩功能保持与否以及流出道梗阻（休息时分压常≥50 mm）之有无慎加判断。肥厚型心肌病患者，确有顽固性严重症状和流出道重大梗阻的，估计不到5%。对他们常试用双心腔起搏，收效不一。间隔削减术可使90%以上病例的压差消除或大为减低，症状获得持久性改善的亦达70%。操作方法为心肌切开与切除术（myotomy-myectomy），或向间隔

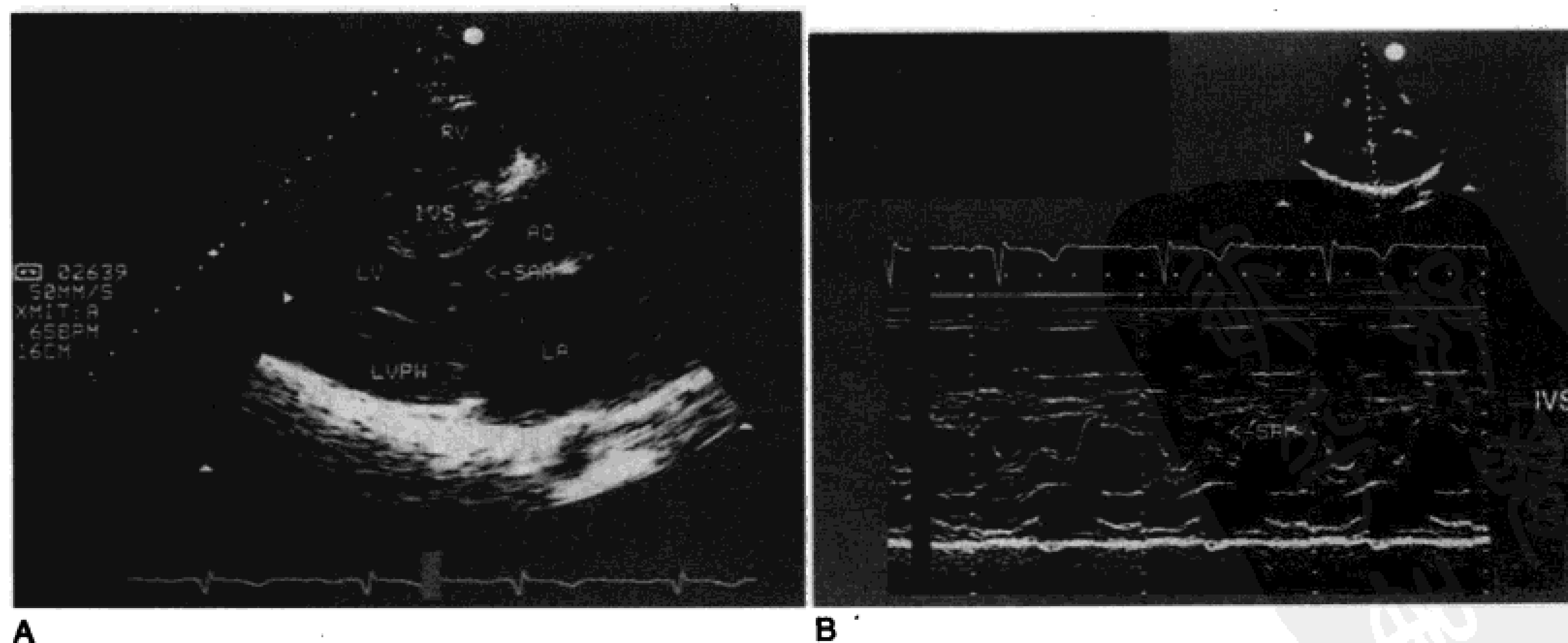


图73-5 肥厚型梗阻性心肌病。A，二维长轴胸骨旁观，显示心腔。左室后壁（LVPW）增厚，最突出的改变是室间壁（IVS）肥厚。另一特征是血流离开左室（LV）时的 Venturi 效应：它把二尖瓣前叶吸向前，即收缩前移（SAM）现象。此现象在胸骨旁长轴M型超声心图中表现最为清晰（B）。间壁高度肥厚在M型中也很显著（IVS）。AO = 主动脉；LA = 左房；RV = 右室。（由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003.）

冠状动脉注入乙醇。二尖瓣置换亦改善压差,因其能减少瓣叶与间隔的对合,二尖瓣本身如有异常,导致瓣膜关闭不全,无论有无梗阻,亦可考虑瓣膜置换。

也许还有10%的肥厚型心肌病已进入烛火“燃尽”(burn-out)的境地,而更接近于扩张型心衰,室壁变薄,流出道已无压差,二尖瓣反流则持续存在。但因尚残留舒张僵硬性,所以这些病人不大会发生明显的心室扩张,而更易在左室射血分数并未大为减低的情况下发生充血症状(射血分数常在30% ~40%范围,即与一般扩张型心肌病时相反,它们在射血分数>25%时是很少发生严重症状的)。这类病人应停用维拉帕米和丙吡胺,继续β受体阻滞剂治疗,剂量要小,并应审慎行事;开始启用血管紧张素转化酶抑制剂时,如有液体潴留,可酌用利尿剂。病情可能迅速恶化的,可以考虑心脏移植(第80章)。

猝死的预防

每年死于肥厚型心肌病的患者,大多皆为猝死,各转诊中心报道的数字是3% ~4%,而在选择性较小的群体中为1%。肥厚型心肌病者可能发生晕厥和猝死的潜在原因甚多,最常见的则是原发和继发性室性快速心律失常。风险最高的是有过持续性室性心动过速和猝死发作的病人,有2例以上猝死家族史的青年病人,以及某些具有与高风险猝死相关的遗传突变的病人。这些病人一般皆以胺碘酮或埋藏式心脏电复律除颤器(implantable cardioverter-defibrillator)治疗(第60章,第61章)。晕厥病人也应对特异性心律失常病因进行周密的检查。

未包括在上述高风险组的病人,风险分类即甚困难。但根据以下情况,似能分出一个相对低风险组,即无过早夭折的家族史,Holter监测未发现持续及非持续性室性心动过速,流出道无明显压差,无明显心室肥厚(>20 mm)及心房增大,无运动诱发性低血压等。虽然这些低风险病人未必需要限制剧烈活动,但有人主张一切肥厚型心肌病者都应避免剧烈训练和竞赛活动。

心尖巨大T波性肥厚

心尖部肥厚型心肌病(apical hypertrophic cardio-

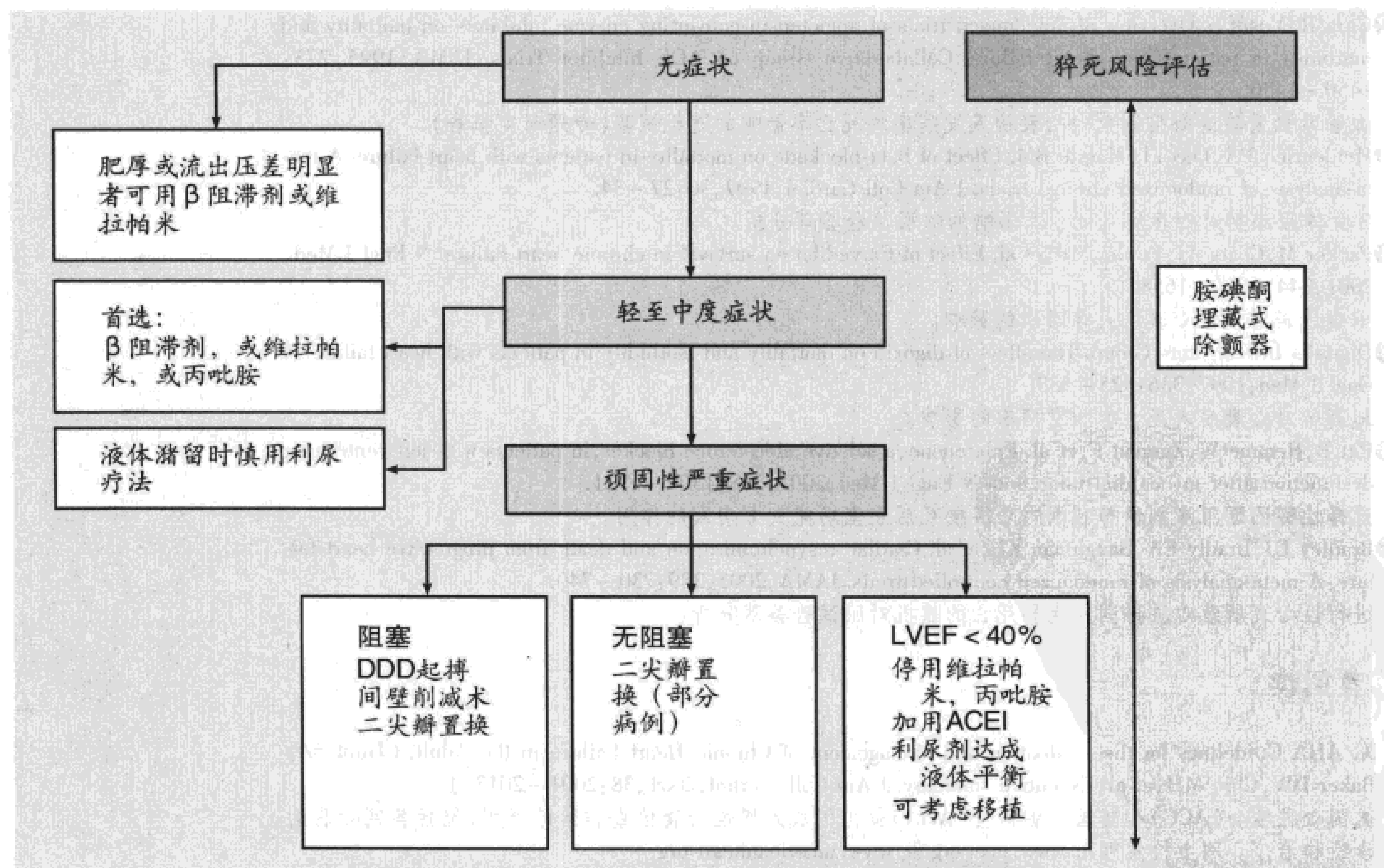


图73-6 根据症状轻重,治疗肥厚型心肌病的原则。无论症状如何,猝死风险都是要考虑的。LVEF = 左室射血分数;ACEI = 血管紧张素转化酶抑制剂。

myopathy)是作为单独一种类型而被识别的,主要在日本,约占肥厚型心肌病的1/4,特征为收缩期心尖封闭,而在血管造影时形成“铲形”心腔(spadelike cavity),心前区心电图上则常为巨大的负T波。心室内有压差出现。一般症状轻微。发生恶性心律失常的似较其他肥厚型心肌病为少。有些病人(特别是老年妇女)出现明显对称性肥厚,而与其高血压程度不相称。

左室射血分数仍能维持的心衰表现范畴

很多病人是只有中度离心性肥厚而无任何经典型遗传性肥厚型心肌病或心尖部肥厚型心肌病的特征。虽然它们主要是反映慢性高血压(第63章),并无任何心脏病的症状,但是现在也越来越多发现他们中间有些人发生典型充血症状,充盈压增高、液体潴留及肺水肿。临床综合征与限制型病变重合,而左室射血分数正常或轻度减低。很多病人舒张期充盈形式失常,发生所谓**舒张功能失常**,但称之为**射血分数尚能维持的心衰**更为可取,因为舒张功能失常不是都能在客观上得到证明的,但尽管射血分数仍能维持,收缩功能则可能是异常的(第55章,第56章)。这种表现尤多见于有高血压和糖尿病的老人。对症疗法的主要目的是控制血压和心率。为此常需应用血管紧张素转化酶抑制剂和β肾上腺素能受体阻滞剂;除此以外,它们在此型心衰中的应用都未肯定。如有液体潴留,可用利尿剂。心房颤动常使临床失代偿,一方面是由于心率加速,一方面亦由于丧失心房对心室充盈的作用。虽然还没有对照证明窦性心律比心率控制及抗凝疗法更为有利,但一般仍会尽可能保持窦性心律。

A级论证文献

❶Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosupressive therapy for myocarditis. N Engl J Med, 1995, 333:269-275.
免疫抑制疗法治疗心肌炎的临床试验。

❷Garg R, Yusuf S. Overview of randomixed trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA, 1995, 273: 1450-1456.
血管紧张素转换酶抑制剂对心衰病人发病率和死亡率影响的随机试验(专题研究报告)。

❸Heidenrich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: A meta-analysis of randomixed clinical trials. J Am Coll Cardiol, 1997, 30:27-34.
β受体阻滞剂对心衰病人死亡率影响的随机试验荟萃分析。

❹Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of Carvedilol on survival in chronic heart failure. N Engl J Med, 2001, 344:1651-1658.
卡维地诺对慢性心衰病人存活率的影响。

❺Digitalis Investigators Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med, 1997, 336:525-533.
地高辛对心衰病人死亡率和发病率的影响。

❻Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a seletive aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med, 2003, 348:1309-1321.
选择性醛固酮阻滞剂伊普利酮对心肌梗死后左室功能失常病人的作用。

❼Bradley DJ, Bradly EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, 2003, 289:730-740.
进行性心衰所致心脏再同步化和死亡的随机对照试验荟萃分析。

推荐阅读

ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. (Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. Executive summary. J Am Coll Cardiol, 2001, 38:2001-2013.)
美国心脏学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)提出的成人慢性心衰检查和治疗准则,包括各期心衰的诊断和治疗。网上检索可用 www. acc. org 及 www. americanheart org.

Braunwald E, Seidman CE, Sigwart U. Contemporart evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 2002, 106:1312-1316.
肥厚型心肌病的检查和处理现状(结合病例讨论)。

Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. JAMA, 2002, 287: 1308 - 1320.
肥厚型心肌病虽是死亡和病废的重要病因,但患者仍可享有正常天年。
Maron MS, Olivotto I, Betoechi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med, 2003, 348: 295 - 303.
休息时左室流出道受阻是发展为心衰和死亡的重要独立预测因素。
Nohria A, Lewis F, Stevenson LW. Medical management of adranced heart failre. JAMA, 2002, 287: 628 - 540.
晚期心衰的药物治疗。
Shaw T, Elliott P, McKenna WJ. Dilated cardiomyopathy: A genetically heterogeneous disease. Lancet, 2002, 360: 654 - 655.
扩张型心肌病是一种遗传异质性疾病。

(**王贤才,郭霖甫** 译;曾汉英,严丽洁,胡建楠 校)

第 74 章
心包病

Warren J. Manning

正常心包解剖和功能

心包(pericardium)由两层构成,即纤维性壁层心包和内里的脏层心包。前者包围心脏提供保护,防止心脏突发扩张,限制心脏活动范围;后者则与心脏表面关系密切。两层心包为 10~50 mL 清液分隔开,这是脏层心包产生的血浆过滤液,起润滑作用,减低心脏与周围结构的摩擦力。正常情况下,心包内压略呈负性。

先天性心包完全缺失似与临床病变无关,但部分或局限性心包缺失特别是发生在左房周围时,可能形成局灶性疝进而发生绞窄。此症通常皆由胸部计算机体层摄影(CT)或磁共振成像(MRI)诊断,患者可有非典型胸痛症状,不幸猝死者亦有之。故如确诊为部分心包缺损,常建议手术修复。良性心包囊肿极为罕见,胸片上常以圆形或分叶结构,贴近心廓影,胸部 CT 及 MRI(图 74-1)对这些囊肿的诊断皆甚有助益。

获得性心包病的可能原因很多,但引起的反应无论在病理生理还是临床上大多都是相似的,而由此引起的反应最常见的则是急性心包炎、心包积液和缩窄性心包炎。

急性心包炎

心包最常见的临床病理改变是急性心包炎(acute pericarditis)。可能病因虽多(表 74-1),但最常见的则是病毒。本病的典型表现是胸痛、心包摩擦音、心电图改变和心包积液。病程常甚短(以日计或以周计),亦无并发症,但对发展为心包压塞(tamponade)的可能仍应经常保持警觉。

临床表现

急性感染性(病毒性)心包炎的特点是患者常为年龄较轻(18~30 岁)的成人,在一场"病毒性疾患"后 1~2 周发生。起病突然,症状甚重,表现为胸骨后及左心前区疼痛,并向背部和斜方肌放射。疼痛发生前可先有低烧(这与心肌梗死相反,后者是疼痛先于发热出现)。虽然向臂放射的情况可能与心肌缺血时相似,但这种情况不很常见。胸痛常为胸膜炎性疼痛(可因吸气及咳嗽而加剧),亦可因体位改变而加剧(仰卧或左侧卧位时)或减轻(立位)。

急性心包炎病人查体时最显著的体征是心包摩擦音。虽然经典性描述为三相性,即包括收缩期以及舒张早期(心室被动充盈)和晚期(心房收缩期)等成分,但更常见的则是双相(收缩期和舒张期)或单相摩擦音。心包摩擦音可以是暂时性的,也可能为体位性的。休息时心动过速亦常见(偶为心房颤动),如病因为感染性,可有低烧。



图 74-1 横向磁共振成像(MRI),注意心包前囊肿(白色直箭头),正常心包(白色弯箭头)亦可见到。(Robert R. Edelman 医师惠赠。)

表 74-1

心包炎病因
感染性心包炎
病毒(柯萨奇 A 或 B,埃可病毒,流行性腮腺炎,腺病毒,HIV,流行性感冒)
结核杆菌
细菌性(肺炎球菌,链球菌,葡萄球菌,军团菌)
真菌(组织胞浆菌病,球孢子菌病,念珠菌病,酵母菌病)
其他(梅毒,寄生虫)
非感染性心包炎
特发性
肿瘤性
转移性(肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、淋巴瘤)
原发性(间皮瘤)
肾衰竭
创伤
放射(特别是对乳腺癌和 Hodgkin 病的放疗)
心肌梗死
甲状腺功能减低
主动脉夹层形成
乳糜心包(胸导管损伤)
心包切开术后
胸壁创伤
肺炎
过敏性心包炎
胶原血管病(系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎,硬皮病,急性风湿热,Sjögren 综合征,Reiter 综合征,强直性脊柱炎)
药物性(普鲁卡因酰胺,肼屈嗪,异烟肼)
心肌梗死后(Dressler 综合征)

诊断性检查

心电图改变常见(图 74-2),特别是感染性病因时,因可伴有浅表的心外膜炎症。病初数日,可见弥漫性(肢导和心前导联)ST 段抬高而无相应的 ST 段压低。PR 段压低亦常见,提示心房受累。数日后,ST 段恢复正常,以后 T 波倒置(这与心肌梗死时的心电图改变也是不同的,因其 T 波倒置的时间关系发生较早,出现在 ST 改变之前)。大量心包积液时,R 波电压消失(肢导中 R 波绝对振幅≤5 mm,胸导≤10 mm),还可出现电交替(electrical alternans)(图 74-3)(见下文"心包积液")。

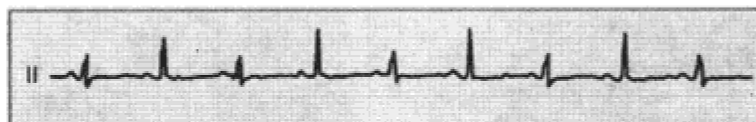


图 74-3　一位急性心包炎合并极大量心包积液并有压塞影响的病人第Ⅱ导联心律长条记录。注意休息时窦性心动过速、相对低电压和电交替。(Ary Goldberger 医师惠赠。)

如心包渗出甚微,胸部放射线检查常难发现,但左侧小量胸膜渗液是可能窥悉的。液量较大(见"心包积液")时,心外形可能不清晰而呈"水瓶"状。血沉加速和白细胞轻度增多亦常有之。

治疗

如无明显心包积液(见下文),治疗主要是解除病人症状。对此非类固醇抗炎药如吲哚美辛(indomethacin)(25~50 mg,每日 3 次)一般皆极有效,但阿司匹林(325~650 mg,每日 3 次)亦可收效。糖皮质激素(泼尼松 20~60 mg/d)可用于耐药时。抗炎药应持续应用,直至热退、症状消失后 1 周,再在以后数周中,逐渐抽减。华法林或(和)肝素尽量不用,以减少心包积血(hemopericardium)的风险,但如有心房颤动,抗凝治疗可能仍属必要。急性期和恢复早期,还应建议避免剧烈体力活动。

病毒性和特发性心包炎常为自限性。但约 1/4 病人的症状可能复发。这类病人应考虑长期秋水仙

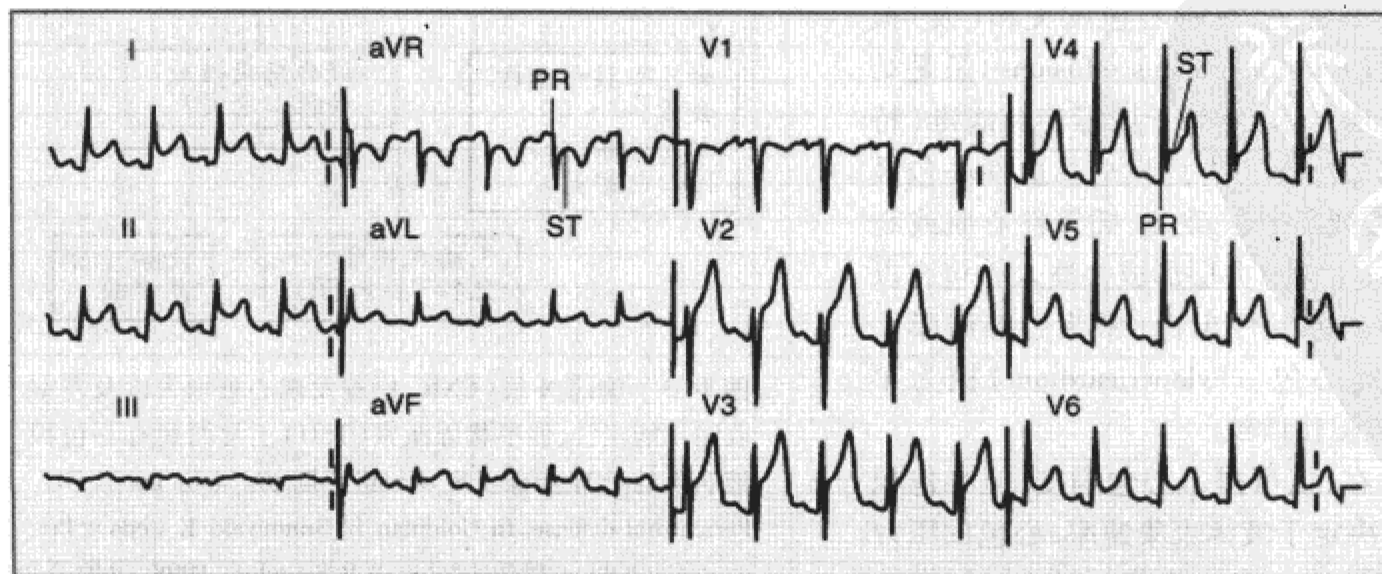


图 74-2　一位急性心包炎患者的 12 导联心电图。注意广泛性 ST-T 波改变,aVR 中 PR 抬高,Ⅱ、aVF 和胸导中 PR 压低。(Ary L. Goldberger 医师惠赠。)

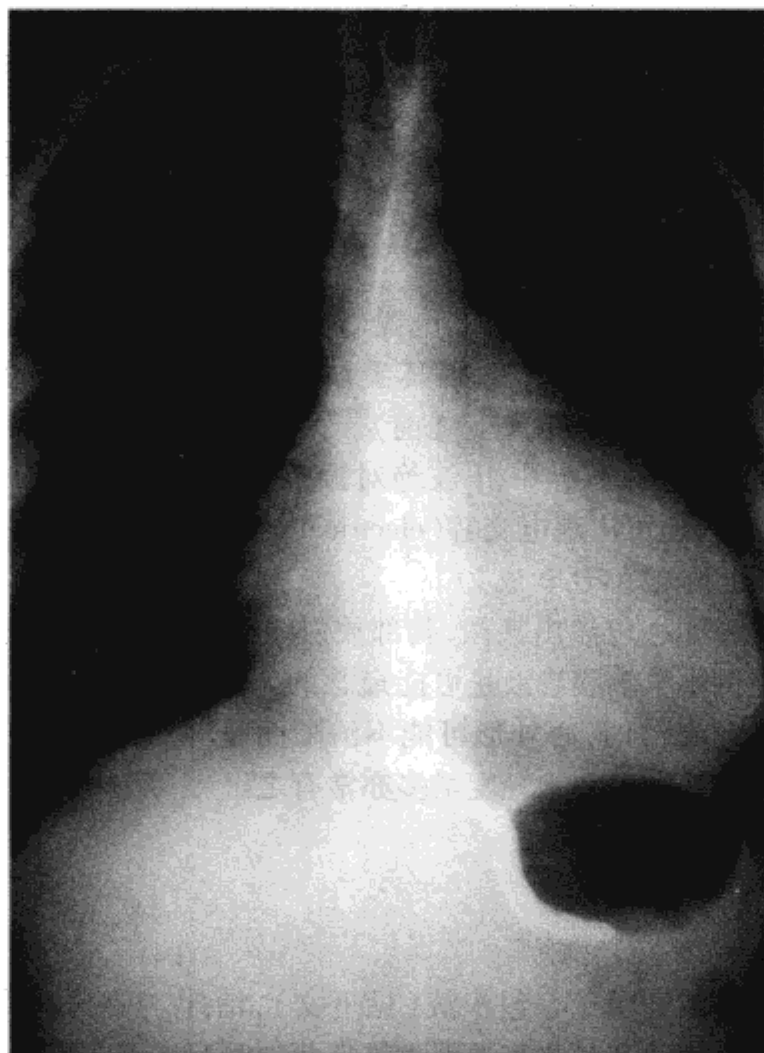


图 74-4 大量心包积液时的后前位胸片。注意通常可见的心缘消失,心影呈"水瓶"状。(Sven Paulin 医师惠赠。)

碱(1 mg/d)治疗,或做心包切除术。复发性心包炎病人更易发展为缩窄性心包炎(见下文)。

心包积液

各种形式心包病时,都可在特定间隙中发生过多液体。以渗出液最为常见,反映心包发炎和(或)损伤。血清血性渗出(serosanguineous effusions)虽是结核和肿瘤的典型表现,但亦可见于尿毒症和病毒(特发)性病变时,纵隔放疗亦可有此反应。血性心包最常见于外伤、心肌梗死后心肌破裂、插管性心肌或心外膜冠状动脉破裂、主动脉夹层形成并溃入心包腔以及接受抗凝治疗时的原发性出血(常为心脏瓣膜手术后)等情况。乳糜心包(chylopericardium)极为罕见,系胸导管逸漏或损伤所致。

心包积液的存在,虽可提示心包病变,但心包积液的临床影响主要决定于液体聚集速率、心包内压力及由此产生的填塞影响。液体聚集迅速(如创伤性心包积血)时,虽 100~200 mL,亦可发生压塞性生理影响。反之,如积液发生甚慢,心包缓渐牵张,则液量虽达 1500 mL 以上,亦不致陷于血流动力学窘迫境地。

诊断

临床常因压塞性生理影响的症状和华征(见下文)而疑及心包积液,但亦可于胸部放射线检查时意外发现心影增大而开始想到此症,特别是通常可见的心缘消失而呈"水瓶"形时(图 74-4)。荧屏检查可见心缘活动甚微或无,通常都是在诊断或治疗性皮肤穿刺冠脉插管时,因怀疑心肌或心外膜冠脉穿孔而作此检查的。

多数情况下,疑为心包积液的病人,二维经胸超声心动图是首选诊断性影像技术,可作检查和半定量评估(图 74-5)。紧急情况下,可在床边进行,肋下四腔位检查诊断价值最高。因为在此方位不但能观察到积液的多少和部位,还可确定能否经皮穿刺进行引流。漏出液显示为相对"透声"性(echolucent)(图 74-6A),而机化(渗出)和出血性积液则为"回波充盈"

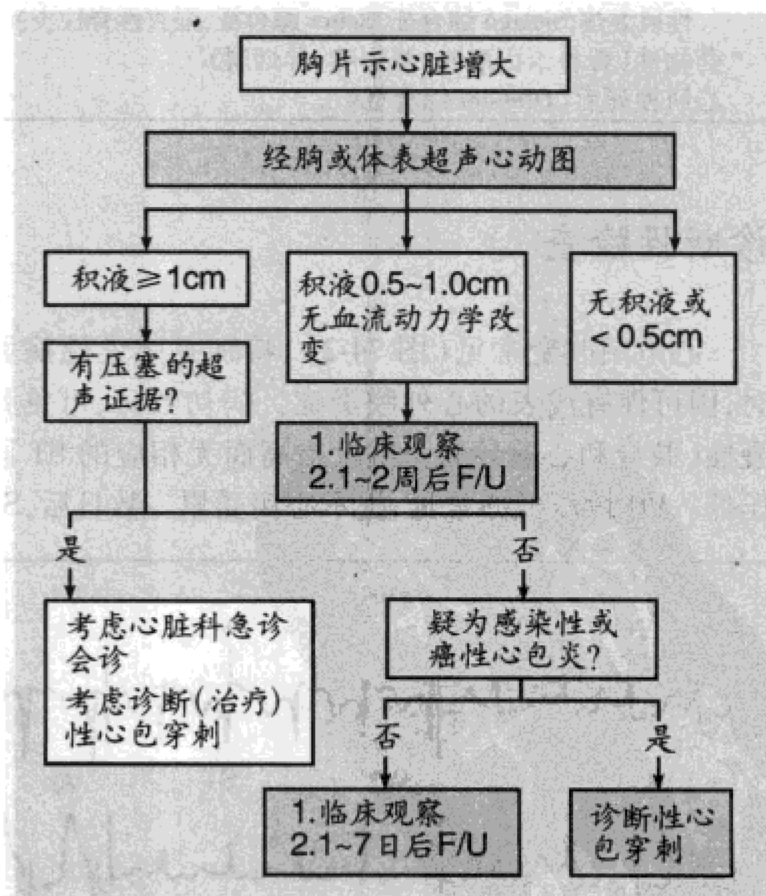


图 74-5 胸部 X 线(CXR)检查发现心脏增大以及左室收缩功能正常、促甲状腺激素(TSH)正常而疑有心包积液病人的处理步骤。F/U = 超声随访。(仿 Lorell BH. Pericardial disease. In Goldman L, Braunwald E 〈eds〉. Primary Cardiology. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p440.)

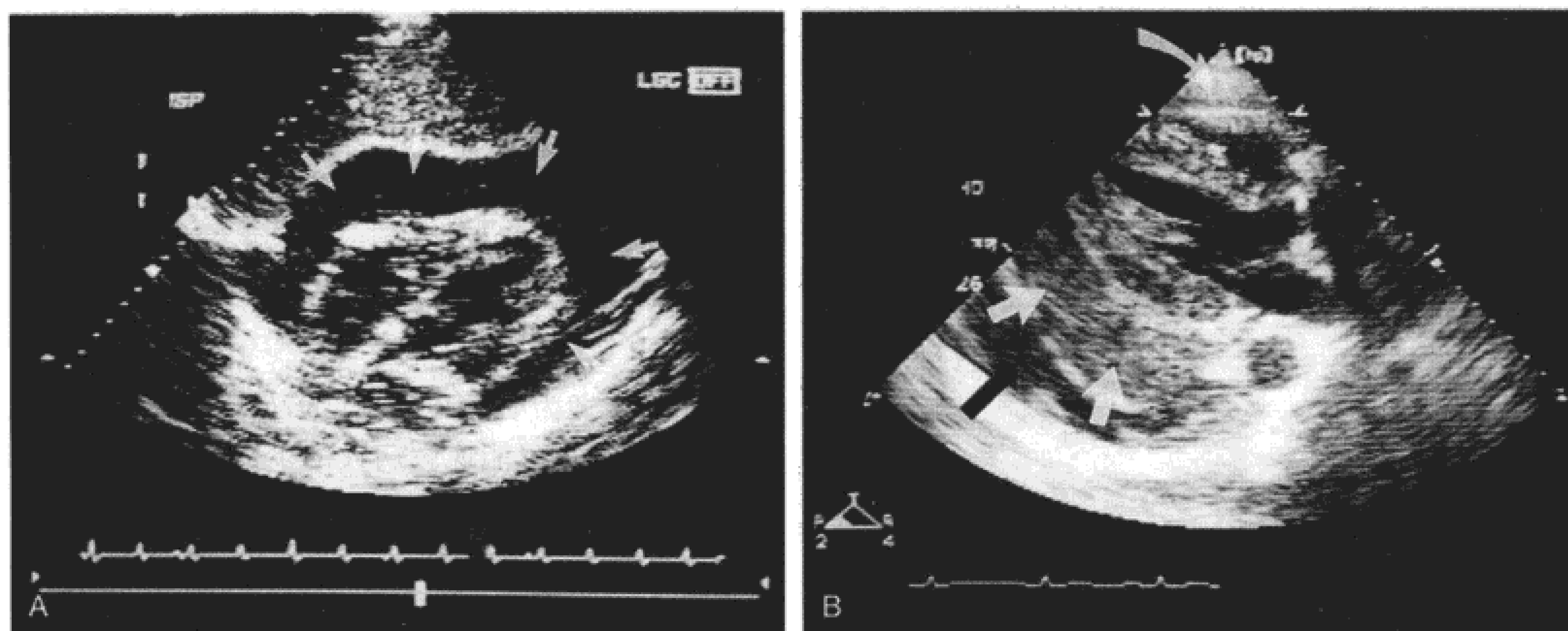


图74-6 A,由肋下进入的经胸超声心动图,注意心脏周围大片透声区/心包积液(白箭头)。右室受压。B,另一病人胸骨旁长轴窗口的经胸超声心动图。注意左室后(白色直箭头)和右室前(白色弯箭头)大片"回波充盈"的心包积液。患者在主动脉瓣置换术和长期华法林治疗后数周发生出血性心包积液。胸腔积液(黑箭头)亦可见到。

(echo-filled)或呈"毛玻璃"样(图74-6B)。机化及慢性积液时可能出现的粘丝现象(stranding),提示经皮穿刺难以引流。极大量积液时可有电交替,此时心脏像是在心包囊中自由摆动。

心包压塞

心包内液体汇集,致因心包压增加,影响心室充盈,即为心包压塞(cardiac tamponade)。这种心包炎并发症如未迅速发现,积极治疗,可能致命。心包压塞的特征是心内压增加致使心室充盈障碍,心排出量减少。填塞时,心室整个舒张期的充盈都受影响,相形之下,在心包缩窄时,舒张早期充盈还是比较正常的。介入性血流动力学检查将发现左、右心房和左、右心室舒张期压力都是对等的。但压塞未必都是"全或无"(all or none)式的,如心包内压力只是轻度增加,亦可出现轻度或"低压"压塞,即左右心房压对等,而舒张期心室压则非如此。

临床表现

心包压塞的临床表现可与心衰相类,如劳力性呼吸困难、端坐呼吸、肝充血等。但有些临床征象是有助于心脏压塞与缩窄性心包炎、限制型心肌病的鉴别的(表74-2)。压塞时体检的典型发现如颈静脉充盈而x降支突出(图74-7)、窦性心动过速而血压增高、脉压差小并有奇脉(pulse paradoxus)(>10 mmHg)、心音遥远等。奇脉可能触诊时即甚明显,但更多则是要在徐缓呼吸时以血压计测得,但直接动脉监测以定量的做法,则一般皆无必要。脉搏小(<10 mmHg)是正常的,与心室受限于心包及间壁共享有关。吸气时右室充盈提高,室间隔向左移位,而使左室充盈更为减少,搏出量亦受此影响。但此征并非压塞所特有,另如低容量休克、慢性阻塞性肺病和支气管痉挛时亦可有之。

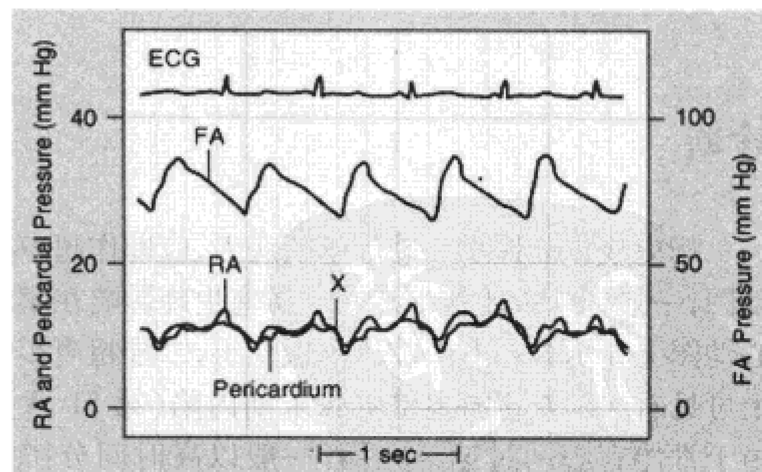


图74-7 由一位心脏压塞病人同时记录到的右房(RA)、心包内和股动脉(FA)压力图。注意心包内和RA压力增高、持平,x降支突出而y降支变钝,提示舒张早期右房排空障碍。脉压变小。(由Lorell BH. Profiles in constriction, restriction, and tamponade. In Baim DS, Grossman W 〈eds〉. Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000, p840.)

表 74-2

心包压塞、缩窄性心包炎和限制型心肌病的体检和诊断性试验的比较

特征	心包压塞	缩窄性心包炎	限制型心肌病
临床			
奇脉	+	+/-	-
y 降支突出	-	+	-
x 降支突出	+	+	-
Kussmaul 征	-	+	-
S_3 或心包"叩击音"	-	+	+
S_4	-	-	+
心电图			
低电压	+	+	+
P 波异常	-	+	+/-
电交替	+	-	+
胸部放射线			
心脏增大	+	-	-
心包钙化	-	+	-
超声心动图			
心包积液	+	-	-
心包增厚	-	+	-
右心室小	+	-	-
心肌增厚	-	-	+
E 波呼吸变异增大	+	+	-
CT/MRI			
心包增厚	-	+	-
心包钙化	-	+	-
心导管			
压力持平	+	+	-
心肌活检异常	-	-	+

CT = 计算机断层扫描；MRI = 磁共振成像。

诊断

病史或体征提示心脏压塞的病人，应即作超声心动图，一般皆可由此作出诊断。压塞生理影响在超声心动图上显示为右室心腔压缩或变小，二维超声影像上可见右房和左室游离壁舒张末期内陷(第 51 章)。由于常伴有心动过速，而后者一般以高时间分辨力(high-temporal resolution)适宜。左右心房和左室舒张期局限性萎陷亦可见到，尤宜于外伤及心脏手术后发生的小腔积液的揭示。二尖瓣假脱垂亦可见到，因为它对左室腔有压缩作用。体表超声心动检查不便，如开胸术后和胸壁外伤病人，经食管超声心动图可能有助。胸部 CT 和 MRI 揭示小腔心包积液意义尤大。除舒张期内陷外，M 型超声还能显示吸气时间壁活动加大和主动脉瓣开放时间的变异。此外，还可以多普勒超声心动仪检测经三尖瓣和经二尖瓣的血流情况，压塞时高峰 E 波反应增强亦可见到。需要着重指出的是：肺动脉明显高压的病人，这些典型的超声心动征象很多可能都不复有。

治疗

如临床疑为心脏压塞，并为超声心动检查所证实，则及时治疗可能挽救病人的生命(图 74-8)。如时间允许，应作右心插管检查，以证实心包内压增高，并与左右心房压、肺毛细血管楔压和左右心室舒张压"持平"。如超声检查显示右室中部游离壁和心尖前液体至少在 1 cm 以上，则经皮心包穿刺放液一般皆可安全进行。操作时，通过刺人心包腔的针头，引入小号导管。积液量较小，或由经验较少的医师从事此项操作时，超声引导尤为适宜。尽可能多地抽除积液，注意监护充盈压。除非病因已经肯定，应将心包液送检(包括培养和细胞学检查)。质地柔韧的导管可在心包腔留置数日，以防积液早期再现。还应通过系列超声心动图检查证实未再积液。

虽不到 1 cm 但有明显血流动力学影响的积液、机化或多房性积液以及限于心后或心侧缘和心房周围的积液，应由有限开胸术或纵隔镜检查术和心包造口术处理。如积液与恶性损害有关，又未进行积极的化学治疗，则不出数周或数月，仍会再次积液，故出院前应考虑择期手术。与心脏外伤和主动脉夹层形成有关的血性积液，亦以紧急手术为宜(如有条件)，或佐以心包穿刺放液，暂为应急。处于极端状况的病人，应在床边做紧急心包穿刺放液。

未发生压塞的积液处理途径

疑为心包积液的病人，初查首选超声心动图，多数病例皆可由此明确有无明显心包积液(小腔积液可能以 CT 或 MRI 检查更好)。如发现少量(0.5 ~ 1.0 cm)"消声"心包积液，一般皆可于 1 ~ 2 周内，再做超声随访(如临床情况明显恶化，应更快复查)。如随访显示积液更少，以后即无需再做超声复查(除非病人的临床情况又有改变)。如临床病史提示"病毒性"心包炎，检查肾功能和促甲状腺素是合理的，但结果可能是正常的。结核菌素皮肤试验应常规进行。还应排除药物性诱因(如色甘酸钠、肼屈嗪、异

烟肼、苯妥英、普卡酰胺、利血平等)。

如心包积液为中等量(1～2 cm)或大量(>2 cm),则治疗和随访即取决于临床表现和超声心动图所见。如临床情况不稳定,疑有压塞存在(见上文),应请心脏科紧急会诊,安排诊断或治疗性心包穿刺放液。如病人血流动力学情况稳定,不像有压塞存在,可对病人进行观察,1～7日内再做一次随访复查。初查与上述小量积液时相同。超声复查应持续到积液已在减少,但也不必复查到积液完全消失。如疑为细菌性或恶性心包炎,即使没有病情不稳定也不像有压塞发生,也应作诊断性心包穿刺;结核性心包炎最好以心包活检诊断。全血细胞计数及分类、血小板计数和凝血参数测定等亦不可少。肝素或华法林抗凝应停用,除非病人装有心脏机械性瓣膜或已有心房颤动。如正在考虑系统性红斑狼疮,补体、抗核抗体和血沉等可能也有帮助,但此病不会以孤立性心包积液为其首发症状。心肌梗死后心包炎(Dressler综合征)现已大为减少。考虑到有迹象提示:有些非类固醇药能促使这种情况下的左室膨出瘤的发生,镇痛以选用阿司匹林为佳。如有"回波充盈"积液,应想到出血性或机化性心包炎,它们是可能发展为缩窄的。

慢性心包积液

慢性心包积液的最常见病因是结核性心包炎。心包钙化亦常有之,可由胸部CT检出。患者有慢性系统性疾病的症状,如体重减轻、疲乏、劳力性呼吸困难等。患者应由胸部放射线检查肺结核证据,分析胃抽吸物,结核菌素皮试亦不可少。由心包活检作出诊断的,比心包液染色和培养更为常见。

甲状腺功能减退或黏液水肿是极大量心包积液的另一常见病因,特别是老人。积液常在胸部放射线检查时最先确定,往往是在休息时无心动过速的情况下发现的。测定促甲状腺素即可作出诊断。积液和伴随的心肌病,皆可由激素补偿疗法而收效。但在这种情况下,如无血流动力学改变,心包穿刺放液常无必要。尿毒症性心包积液也常见,启动或加强透析常能收效(第117章)。

缩窄性心包炎

缩窄性心包炎(constrictive pericarditis)是一种罕见病,由于心包肥厚或丧失顺应性而使心室中期及晚期充盈障碍。典型病例心包两层纤维性瘢痕化及粘连,导致心包腔的封闭。心室早期充盈未受影响,但此后即由于心包的僵硬、肥厚和有时钙化的物理性束缚作用,而使心室充盈突然降低。在发展中国家,结核病仍是慢性缩窄性心包炎最常见的病因,但在美国,由结核所致者已不多见。可能与缩窄有关的情况如恶性肿瘤(肺癌、乳腺癌、淋巴瘤)、组织胞浆病、纵隔照射、化脓性或复发性病毒性心包炎、类风湿性关节炎、尿毒症、胸部外伤、心包积血、外科手术等。缩窄可在心脏手术后数周至数月发生,胸壁照射则可在数十年后发生心包缩窄。

病理生理

正常心包厚度≤3 mm。慢性缩窄特别是结核所致者,心包可能厚达10 mm以上,并有钙化,心外膜亦难幸免。亚急性缩窄时,钙化不很突出,心包可能只是轻度增厚。像心脏压塞一样,缩窄的病理生理影响也包括舒张期心室充盈障碍,导致静脉压的增高。但压塞与缩窄也有很多重要区别(表74-2)。缩窄时,舒张早期心室充盈障碍甚微,y降支突显。及至心脏容积达到受非顺应性心包制约的解剖极限,舒张



图74-8 心包压塞或为诊断目的而做的心包穿刺取液。大孔针头自上腹部剑突后刺人,向右锁骨内1/3的方向推进。最好在心导管实验室在超声心动引导下进行,但有时为急救计,必须紧急施行。如把针头与心电图V导联相连,在针头触及心包时常可见到ST段抬高。此法可以鉴别血性心包积液与误伤心脏。其他并发症如心律失常、血管迷走神经发作(vasovagal attack)、气胸等。(由Forbes CD, Jackosn WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003. 惠允引用。)

压突发增高，而压塞时心室充盈则是整个舒张期都受制约的。故舒张期压力一直保持增高态势，直至收缩期开始。这和y降支突出和心室压出现增高平台的现象，即所谓"倾斜与高坪"(dip and plateau)或"平方根"征(square root sign)(图74-9)；而压塞时y降支是缺失的。由于充盈受阻，故搏出量和心排出量皆减低，但心室固有的收缩功能则可能仍为正常或仅稍显下降。

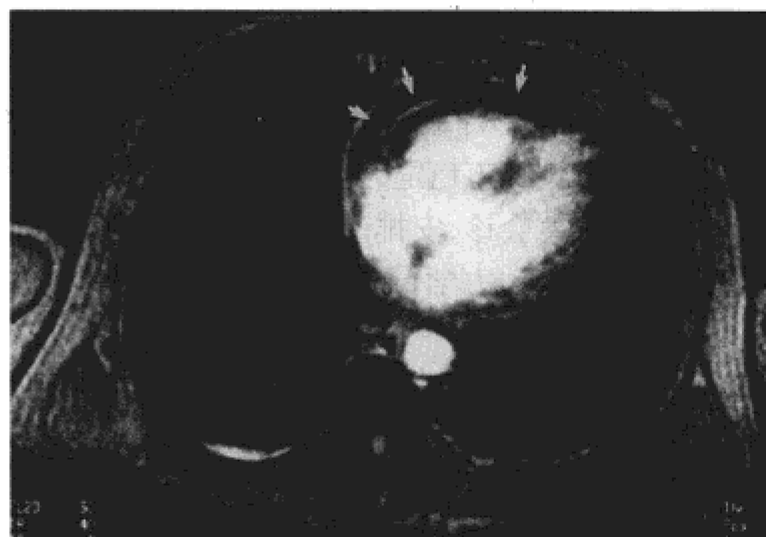


图 74-10 横位磁共振成像。注意心包明显增厚(白箭头)。患者男性，35岁，20年前因Hodgkin病接受放疗，因劳力性呼吸困难不断加重而来就医。

临床表现

缩窄时最突出的体征是颈静脉搏动异常。中心静脉压增高，x和y降支突显，窦性心律的病人，x降支与颈动脉搏动重合。压塞时降失或减低的y降支，此时则由于舒张中期压力迅速增高而最为突显而短促。如有呼吸困难、软弱、食欲不振、末梢水肿、肝脾大和腹水等征象，而y降支突出，即应想到缩窄的可能。脉压常减小，但奇脉则常无之。胸膜渗漏常见。临床征象可能类似肝硬化，但有颈静脉充盈。吸气时静脉压常不下降(Kussmaul征)，动脉压正常或减低。心尖搏动常难界定，心音可能遥远。主动脉瓣关闭后的极早期，可能听到一个响亮的第三音即"心包叩击音"(pericardial knock)，系心室充盈突然减低所致。

诊断性试验

缩窄病人的心电图常有改变，如QRS低电压(肢导尤甚)、二尖瓣型P波(P mitrale)和非特异性ST-T波改变等。约1/3病人伴有心房颤动。结核性缩窄时，胸片可见心包钙化，但此征对缩窄并无诊断价值。心脏大小正常、增大或缩小不一。体表超声心动图的帮助不如心脏压塞时，但亦可见到心包增厚或钙化、舒张末期室间隔突显后偏和后壁的"漏气轮胎"征

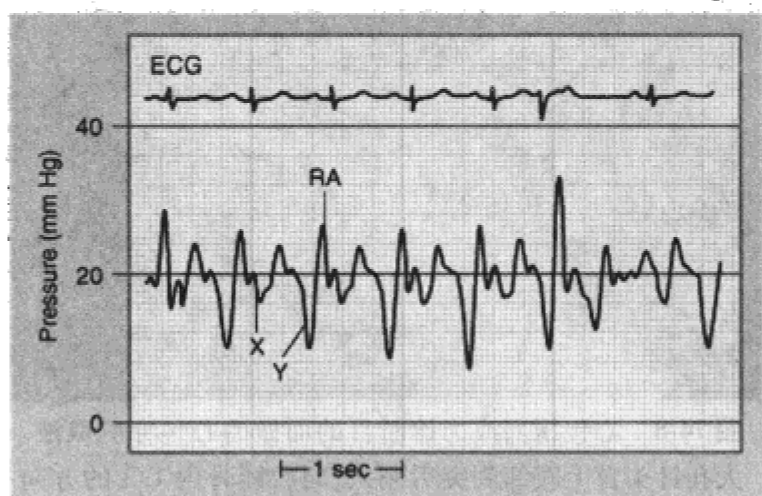


图 74-9 缩窄性心包炎病人的右房(RA)压力描记。注意压力增高和y降支突出，这与舒张早期右房迅速排空是相当的。ECG = 心电图。(由 Lorell BH. Profiles in constriction, restriction, and tamponade. In Baim DS, Grossman W 〈eds〉. Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000, p832.)

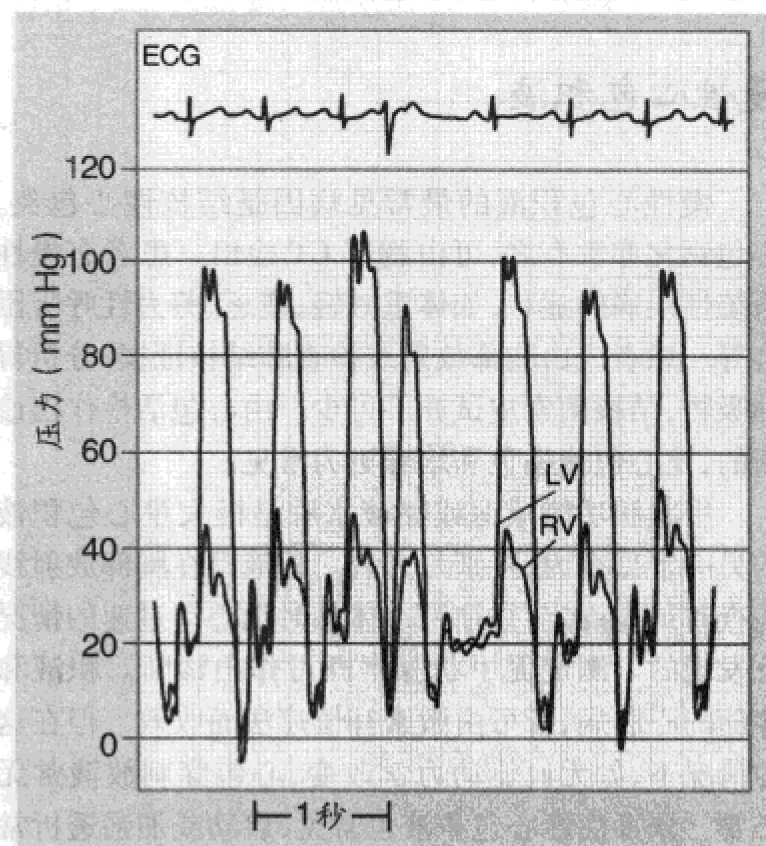


图 74-11 缩窄性心包炎病人同时记录的左(LV)、右(RV)心室压力曲线。注意LV和RV舒张压持平，"倾斜与高坪"征以舒张期长时最为明显。ECG = 心电图。(由 Lorell BH. Profiles in constriction, restriction, and tamponade. In Baim DS, Grossman W 〈eds〉. Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000, p832.)

(flat tiring)。经二或三尖瓣多普勒E波的呼吸变异加剧,对诊断可能帮助特大。下腔静脉和肝静脉常明显扩张,静脉腔的呼吸变异性迟钝。

心包厚度以CT或MRI诊断最为可靠(图74-10)。CT更利于心包钙化的确定。右房、下腔静脉和肝静脉充盈亦常见。但像胸片一样,CT和MRI并不能说明这些解剖改变的生理意义,必须结合临床情况作出解释。

心导管检查时,慢性缩窄性心包炎病人常能发现右房压、心室舒张压、肺毛细血管楔压和左室舒张压等增高(≥15 mmHg)和持平(相差不出5 mmHg)。右室舒张末期压力常为收缩压的1/3,肺动脉压稍有增高。心排出量常减低。右房压力的特点是x降支仍可见到,舒张早期y降支突出。吸气时,右房压未能适度下降,甚至可能增高。舒张早期左右心室压力皆下倾其后继以平台(图74-11),但如有心动过速或心房颤动,这些改变可能很难发现。

治疗

由急性心包炎发生的缩窄性心包炎,偶可自行恢复。但更常见的自然病程则是心排出量不断减低,肝、肾功能进行性衰竭。切实有效的疗法是将两层粘连的心包剥脱或切除。心包剥脱的好处,最初可能不大,但此后数月中将会逐渐显示出来。手术死亡率甚低,但在最晚期病例中亦可达5%~15%以上。手术风险大小,与心肌受累程度和继发性肝或肾功能障碍的轻重相关。疑为结核性缩窄的病人,心包手术前后,应做抗结核治疗。

渗出性-缩窄性心包炎

渗出性-缩窄性心包(effusive-constrictive pericarditis)是在脏层心包缩窄的同时,伴有紧张的心包渗出,它可能是缩窄性心包炎发生过程中的中间阶段。渗出性-缩窄性心包炎的病因与伴有缩窄的心包炎相同,临床表现则与压塞及缩窄均有相似处。查体可能发现奇脉,x降支突出而无y降支。由于伴有心包渗出,心廓影一般皆增大,心电图则为QRS低电压和非特异性ST-S波改变。体表超声心动图可见"回波充盈"的心包渗出、心包增厚和纤维性心包条索。这些超声心动改变虽应使人高度怀疑,但诊断一般仍应在心包穿刺抽液成功后确定。抽取心包液后,心包内压力并不恢复正常,而是仍然保持增高,心室压力描记可见"平方根"征,心房和颈静脉搏动描记中,y降支突出。Kussmaul征亦可存在。治疗为切除脏层和壁层心包,一般皆能收效。

今后展望

心包腔也能成为发送新基因或药物治疗的途径,治疗心肌(血管生成,抗心律失常药物)及心包病。

推荐阅读

Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. Circulation, 1998, 97: 2183-2185.
作者以秋水仙碱治疗复发性心包炎的10年经验,指出本品治疗常属有效。

Hott BD. Management of effusive and constrictive pericardial disease. Circulation, 2002, 105: 2939-2942.
渗出性和缩窄性心包病的病例报道和文献复习。

Spodick DH. Acute pericarditis: Current concepts and practice. JAMA, 2003, 289: 1150-1153.
急性心包炎的现状和临床。

Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardeocenteses: Clinical Profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. Mayo Clin Proc, 2002, 77: 429-436.
超声心动引导下1127例(连续选择)治疗性心包穿刺放液的临床特征、操作方法和跨度21年的转归分析,强调穿刺后心包渗出已很常见,并讨论插管引流的作用。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,严丽洁,胡昌明 校)

第 75 章
主动脉病

Eric M. Isselbacher

主动脉(aorta)由3层组织构成。内膜是内皮细胞排列而成的薄层。中层即中膜,是主动脉壁上较厚的一层,由弹性组织铺垫而成,使主动脉具有极大伸展张力。最外层即外膜主要由胶原构成,含有滋养血管(vasa vasorum),营养主动脉壁。

升主动脉(ascending aorta)宽约3 cm,长5 cm,位于前纵隔中。它的最近端部分(紧依主动脉瓣上方)即主动脉根,由3个Valsalva窦构成。升主动脉在上纵隔中与主动脉弓相接,由此发出头臂动脉。胸降主动脉(descending thoracic aorta)行程向后,直径约2.5 cm,长约20 cm。穿过膈肌后即为腹主动脉(abdominal aorta),正常宽2.0 cm,长约15 cm,此后即分为两支髂总动脉。

主动脉瘤

定义

主动脉瘤(aortic aneurysm)是主动脉的病理性扩张。按其所在部位、大小、形态和病因描述。如主动脉为对称性扩张,即为**梭形(fusiform)动脉瘤**,如扩张主要累及一壁,则为**囊状(saccular)动脉瘤**。此外,如主动脉增大只是管壁外层扩张所致,则为**假动脉瘤**(false aneurysm;pseudoaneurysm);主动脉壁受控破裂时即可形成这种损害。

主动脉任何部位皆可发生动脉瘤,但腹主动脉瘤比胸主动脉瘤常见得多。腹主动脉瘤男多于女(4~5:1),年逾五旬的人,发生率至少3%。胸主动脉瘤中,以降主动脉最为常见,其次为升主动脉,主动脉弓处则极罕见。胸部降主动脉瘤可向远端延伸而波及腹主动脉,从而构成胸腹主动脉瘤(thoracoabdominal aortic aneurysm)。

病因

腹主动脉瘤的主要内在病因是动脉粥样硬化。粥样硬化过程最重的是肾水平以下的主动脉,因而也是主动脉瘤常见部位。但动脉粥样硬化究竟是如何导致动脉瘤形成的,此中机制仍未明晰。近来有证据提示主动脉内膜粥样硬化性增厚,可使主动脉腔到中膜的氧与营养素弥散减少,因而导致中膜弹性成分的变性和主动脉壁软弱。随着管壁的扩张,按Laplace定律(张力与压力及半径的乘积成正比),管壁承受的张力也随之增加,从而促使动脉瘤的进一步膨胀。除粥样硬化因素外,腹主动脉瘤的发生似尚与遗传因素有关;腹主动脉瘤患者的一级亲属中,约28%亦有此瘤发生。

虽然动脉硬化也是胸降主动脉瘤的常见原因,但胸升主动脉瘤的最重要原因则是中膜内弹性蛋白和胶原变性。此过程严重时即形成**中膜囊状坏死**(cystic medial necrosis),组织学上是以中膜内平滑肌细胞坏死和弹力层变性出现的。Marfan综合征患者几乎都有囊状中膜变性(第276章),故发生主动脉瘤的概率甚高。至于没有明显结缔组织病迹象的病人,这种中膜变性是如何诱发的,则尚未洞悉。但高血压史是一项常见的危险因素。梅毒曾是胸主动脉瘤的常见病因,二期梅毒时主动脉中膜变性造成主动脉壁的软弱。但美国梅毒现已罕见。胸主动脉瘤的其他罕见病因还有感染性主动脉炎、大动脉炎、主动脉外伤和主动脉夹层形成等。

临床表现

胸和腹主动脉瘤大多皆无症状,而是在常规体检

或影像检查时意外发现的。腹主动脉瘤如有症状,最常见的是下腹或下背痛。疼痛常为侵蚀性(啮咬性),可持续数小时或数日。动脉瘤膨胀或濒临破裂前,可能有新的疼痛症状,或使原有疼痛更为加剧,常为突发性的。及至动脉瘤破裂,疼痛即常伴有血压下降,腹部出现搏动性肿块。

胸主动脉瘤病人可能感到胸痛,有时则为背痛。血管并发症如主动脉瓣关闭不全(有时继发心衰)、咯血和血栓栓塞症等。动脉瘤增大,压迫周邻纵隔组织,能引起局部肿块效应,而有咳嗽、喘息、呼吸困难、声嘶、复发性肺炎、咽下困难等症状发生。

诊断

腹主动脉瘤体检时可能触知,但肥胖者动脉瘤虽大,亦可失察。但腹主动脉瘤大小很难单由体检准确获知,因为邻近的组织结构常造成比实际更大的感觉。胸主动脉瘤则是完全不能触及的。

确诊主动脉瘤,应做放射检查。腹部超声及计算机断层摄影(CT)都能发现腹主动脉瘤,并确定其大小。超声对此极为敏感,以此筛检主动脉瘤,最为实用。CT 则更为精确(图 75-1),测定动脉瘤大小,直径误差 ±2 mm。CT 用于筛检虽不如超声实用,但一旦诊断成立,通过系列随访观察动脉瘤的大小改变,则以 CT 更为可取。

胸主动脉瘤常由胸片发现,表现为纵隔阴影增宽,主动脉结增大,或气管偏移中线。CT 是检查胸主动脉瘤、确定其大小的卓越工具,尤适于追踪动脉瘤大小演变。经胸超声心动一般都能窥悉主动脉根和升主动脉,适用于 Marfan 综合征的筛检,因为这类病人最易在主动脉以上部位发生动脉瘤。

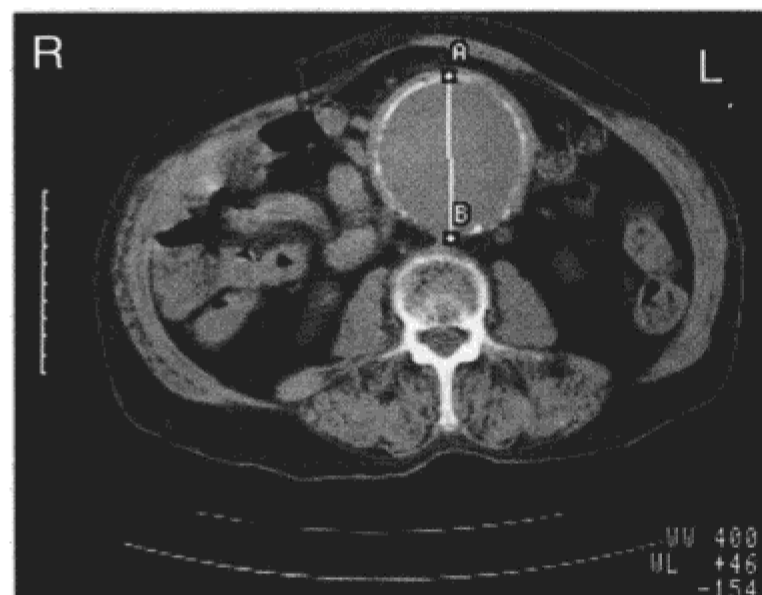


图 75-1 CT 扫描的腹主动脉瘤。这是一种敏感的影像检查技术,能精密测定动脉瘤大小(从 A 点到 B 点),揭示瘤壁的增厚。(由 Forbes CD, Jackson WT. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003. 惠允引用。)

预后

主动脉瘤的处理中,最令人关切的是破裂倾向。随着时间的推移,动脉瘤大多都会继续膨胀,而随着动脉瘤的增大,发生破裂的风险也在增加。腹主动脉瘤 <4.0 cm 时,破裂风险为 0 ~ 2%,而 >5.0 cm 时,两年内破裂风险已为 22%。腹主动脉瘤一旦破裂,总死亡率为 80%,即使已到医院,死亡率亦在 50%。胸主动脉瘤 <5.0 cm 的,膨胀甚慢,很少破裂,但如 >6.0 cm,则增长速率和破裂风险都将明显增加。与腹主动脉瘤的情况相似,胸主动脉瘤破裂,24 小时内的早期死亡率亦达 76%。

治疗

主动脉瘤内科治疗的目的是尽量减少动脉瘤膨胀和破裂的风险。主要药物是 β 受体阻滞剂,因为它们既能减低心脏收缩时的主动脉压,又能减少压力突然增高,从而减低血流对主动脉壁的冲击力。应由系列影像检查(如 CT),对动脉瘤严密随访,以及时发现进行性增大,安排手术修复。

主动脉瘤如因瘤体扩张、血管并发症或压迫周邻组织而引起症状,应于手术修复。无症状的主动脉瘤是否需要手术,主要视其大小而定。腹主动脉瘤 >5.5 cm 的应作修复,[1,2]大于 5.0 cm 而手术条件好的病人,也应手术。腹主动脉瘤 >4.0 cm 的,应每 6 月复查一次。胸部升主动脉瘤 >5.5 ~ 6.0 cm 时,应手术修复;Marfan 综合征病人的动脉瘤 >5.0 ~ 5.5 cm 时即应手术,因为这类病人破裂风险甚高。

手术修复时,应插入合成的人造管道移植物。如动脉瘤累及分支血管如肾或肠系膜动脉,也应把它们接入移植管道。同样,修复升主动脉瘤时,如需置换扩张的主动脉根,冠状动脉亦应再为植入。现在有些医疗中心对腹主动脉瘤(包括某些降主动脉瘤)提出另一种修复方法,即经皮穿刺安置可膨胀的血管内膜

支架移植物于动脉瘤内,但此法一般应只限用于高风险病人。

主动脉夹层形成

定义

主动脉夹层形成(aortic dissection)为一罕见但能危及生命的病变,早期死亡率达每小时1%。但如能及时诊断,并做适当内或外科处置,存活率亦可大为改善。主动脉夹层形成的典型情况是以主动脉内膜的撕裂开始,致使病变的中层面对腔内体循环血流压力。血流继即进入中膜,把它纵向分劈为两层,从而在主动脉壁内形成充含血流的伪腔。后者再由内膜撕裂处循主动脉向远端(有时是逆行)延伸,长度不一。

主动脉夹层形成部位可按以下几种分类系统中的一种描述(图75-2)。主动脉夹层形成2/3为A型(近端),另1/3为B型(远端)。分类示意图都相同,即把累及升主动脉的夹层形成,与未累及此处的区分开来。因为升主动脉受累,发生早期破裂和死于心脏压塞的风险很高,故预后和处理都因主动脉受累范围而异。还可按夹层发生时间分类,发生不到2周的为急性,2周以上为慢性。

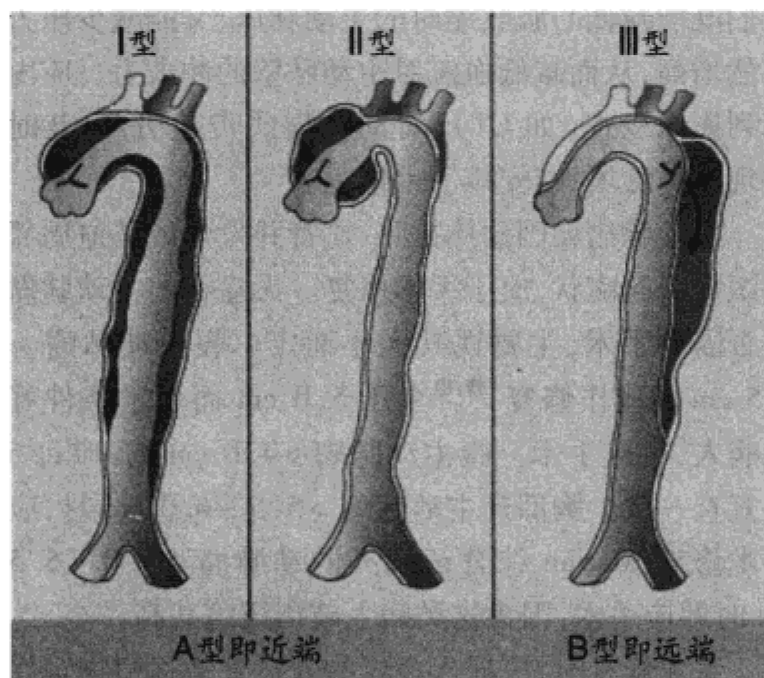


图75-2 主动脉夹层形成的分类系统。(由 Isselbacher EM, Eagle KA, DeSanctis RW. Diseases of the aorta. In Braunwald E 〈ed〉. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p1432.)

病因

中膜病变、中膜胶原和弹性蛋白变性,是主动脉夹层形成的最常见诱因。Marfan综合征病人有典型的中膜囊状变性,更易在相对年轻的时候发生夹层。无Marfan综合征病人,发生此症的高峰年龄段是60~70岁,男子发生率比女子高出一倍。绝大多数病人都有高血压史,二叶式主动脉瓣及主动脉缩窄则较少见。个别年轻妇女,在围生期发生主动脉夹层形成。主动脉插管和心脏手术所致医源性损伤,亦可致此症。

临床表现

剧烈疼痛最为常见,96%主动脉夹层形成病例皆以此就诊。疼痛部位不一,如胸骨后,颈或胸部,肩胛间,下背部,腹部,下肢等,决定于管壁剖离部位。实际上,随着剖离向远端的推进,疼痛部位亦可迁移。胸痛常为突发性,起病时疼痛最为剧烈。有时病人描述为"撕裂性"、"劈凿性"或"刀刺样"。患者亦可以急性主动脉瓣关闭不全、右冠状动脉闭塞、心包积血、晕厥、脑血管意外及缺血性末梢神经病等症候出现。

查体常发现高血压,主动脉远端夹层形成病人70%有之。但低血压亦属可能,特别是近端剖离时,一般皆为破入心包或严重主动脉瓣关闭不全所致。此外,还可能出现**假性低血压**(pseudohypotension),即由于管壁剖离波及锁骨下动脉,而使上肢血压出现降低的假象。同样,脉搏短细(pulse deficits)也是查体时常见的体征,特别是近端主动脉夹层形成,锁骨下动脉、颈动脉或股动脉受累时。主动脉瓣关闭不全是另一重要体征,近端剖离者,半数以上病例有之。但是主动脉瓣关闭不全严重时,杂音可能反不明显,因此如有脉压增大和充血性心力衰竭,即应警惕此症的可能。

主动脉夹层形成的血管并发症,还有冠状动脉供血障碍所致心肌缺血和梗死。头臂动脉受累可致卒中及昏迷,椎动脉受累则可致截瘫。管壁剖离延及腹主动脉,一侧或两侧肾动脉可能皆受其累,导致急性肾衰竭而使高血压更为加剧。肠系膜缺血或明显梗死,亦可以腹痛出现。此外,剖离向远端延伸还可到达主动脉分叉处,而使一侧髂总动脉血流受阻或闭塞,出现股动脉搏动短缺和下肢缺血。

临床往往是由胸片异常而疑及此症的。但胸片所见改变实非特异性,鲜能由此作出诊断。纵隔廓影增大是最常见影像改变,约见于81% ~90%病例。胸降主动脉受累时,左胸常有积液,如液量不多,当系主动脉壁发炎的渗漏。胸片正常不能排除主动脉夹层形成。心电图所见亦无特异性。

诊断

临床一旦疑及主动脉夹层形成,就应立即通过影像检查以资确诊或排除(图75-3)。有几种影像检查,都能准确诊断主动脉夹层形成,如主动脉造影、CT(第52章)、MRI(第53章)、经食管超声心动检查(TEE)(第51章)等。根据病人情况、设备条件和检查人员的经验与技能,选择一项最合适的检查方式,进行初步诊断。

虽然如此,如高度疑为此症,TEE(图75-4)仍是最为快捷有效的诊断工具,由此提供的资料,足可使外科医师直接接手,并将病人送进手术室。如临床怀疑不是很大(如只是要求"排除"此症)时,则造影增强CT(图75-5)更为可取,因为它是完全非介入性的。因此如TEE不是立即可行的,无论诊断概率高低,造影增强CT仍不失为首选检查方式。

治疗

急性主动脉夹层形成内科治疗的最初目的,是阻止管壁剖离继续推进,减少破裂危险。一旦疑及此症,就应在安排影像检查的同时,立即进行治疗,不要等待确诊后再来用药。治疗目的首先是减低心室收缩力,使系统血压降至100 ~120 mmHg,或至尚能保持脑、心、肾灌注的最低水平。对此静脉注射拉贝洛尔(labetalol)可能是最为适宜的,因本品兼具α和β受体阻滞作用,既能控制高血压,又能控制收缩力度。用过拉贝洛尔或某一纯β受体阻滞剂后,还应加用硝普钠静脉注射,如此必要时每分钟都可对血压进行精密调控。如须禁用β受体阻滞剂,可用钙通道阻滞剂。

如有明显低血压,应先审慎排除假性低血压。真正的低血压可能是夹层破入心包,造成心包积血和压塞。这类病人应做扩容治疗,并尽快转入外科,因为他们的早期死亡率极高。心包穿刺抽吸则只能作为最后一策,因可能导致血流动力学崩溃和死亡。

作过初期内科治疗、主动脉夹层形成亦获确诊后,就应决定确切治疗。任何时候只要急性剖离波及升主动脉,就应手术修复,以减少致死性并发症如破裂、心脏压塞、严重主动脉瓣关闭不全、卒中等的发生。但如急性剖离只限降主动脉,则发生这类并发症

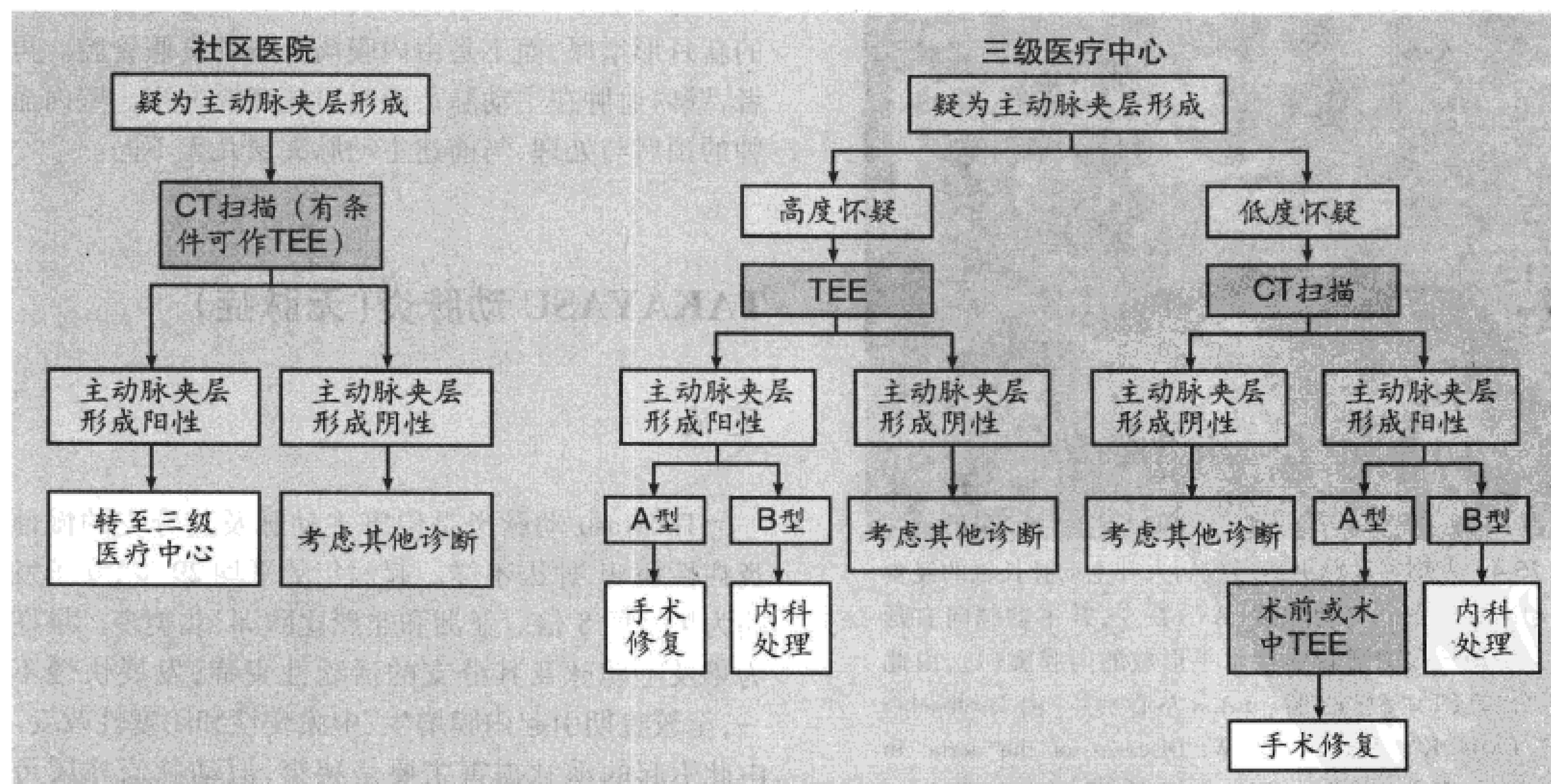


图75-3 为怀疑急性主动脉夹层形成病例推荐的工作流程。A,很多不作心脏手术的社区医院所用工作流程。B,很多有条件作经食管超声心动检查和心脏手术的三级医疗中心所用工作流程。TEE=经食管超声心动检查;CT=计算机断层摄影。

的风险小得多，内科治疗收效亦不亚于手术治疗。B型剖离伴有严重并发症如终末器官缺血，仍应手术。慢性A型剖离亦可药物治疗，因为他们已度过了急性近端剖离的早期高死亡率阶段。

预后

急性主动脉夹层形成病人，如能活过初期住院阶段，此后情况一般都可无虞，无论是内科还是外科治疗。但晚期并发症如主动脉瓣关闭不全、再次剖离、动脉瘤形成和破裂等，仍可发生。药物治疗控制低血压，减低心室收缩力，可使这类并发症大为减少，故应长期坚持。对此首选药物当为β受体阻滞剂，但一般仍应加用第2种或第3种药物，务使收缩期血压保持在120 mmHg以下的水平。

主动脉夹层形成后最初2年，是发生并发症风险最高的时段。由于动脉瘤性扩张的发展常无症状，因此最初2年内，必须通过主动脉影像检查技术，进行严密随访，半年一次；此后如解剖情况稳定，可改为每年一次。

主动脉壁内血肿

主动脉壁内血肿（intramural hematoma）是主动脉夹层形成的非典型形式。据信是由于主动脉中膜内滋养血管破裂，从而在中层内发生限制性出血所致。以后血肿可纵向发展，累及主动脉长度不一，但因内层仍保持完整，血肿未与主动脉腔沟通。因此最初曾被称为**无内膜破裂的主动脉夹层形成**（aortic dissection without intimal rupture）。虽然临床上主动脉壁内血肿与夹层形成无异，但横面影像可见它是管壁周围的新月形增厚，而不是由内膜瓣分隔的真假管腔。再者，壁内血肿在主动脉造影时可能疏漏失察。壁内血肿的预后与处理，与前述主动脉夹层几无不同。

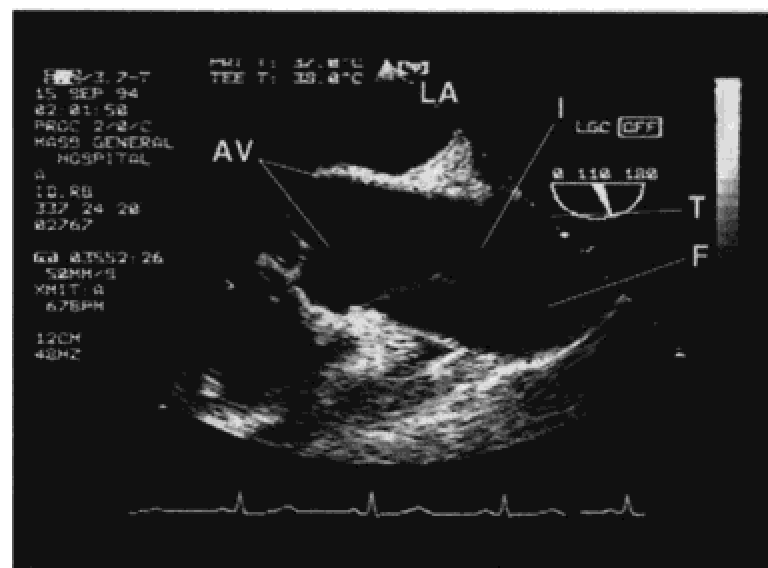


图75-4 A型主动脉夹层形成病人升主动脉长轴的经食管超声心动图。主动脉瓣（AV）在左，升主动脉向右延伸。主动脉内为窦管连接水平形成的内膜瓣（I），由此分隔出真（T）、假（F）腔。LA＝左心房。（由 Isselbacher EM, Eagle KA, DeSanctis RW. Diseases of the aorta. In Braunwald E〈ed〉. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. plate 11, Philadelphia: WB Saunders, 2001. Plate 24.）

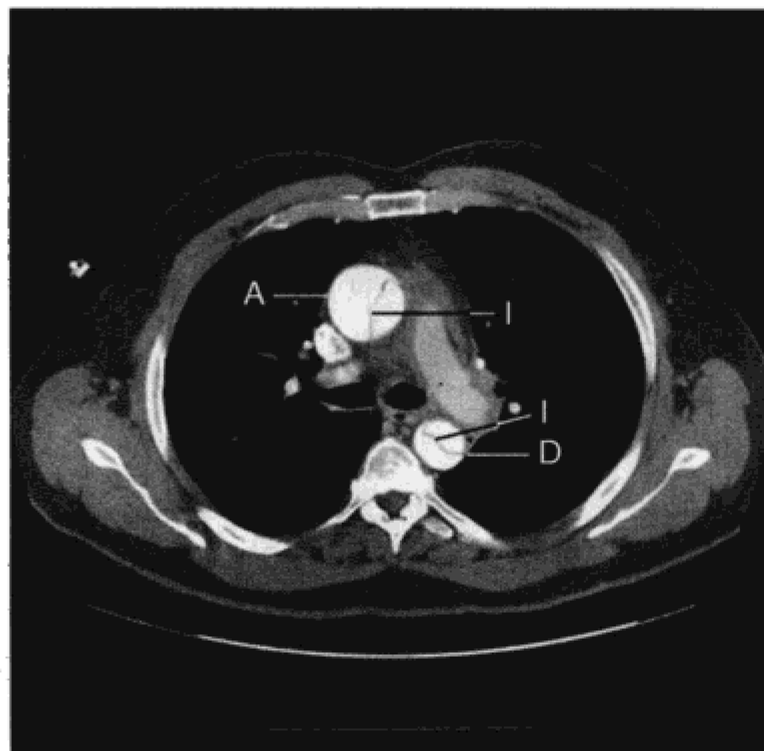


图75-5 胸部肺动脉水平的造影增强CT扫描，显示A型主动脉夹层形成时初瓣（I）把升主动脉（A）和降主动脉（D）分隔为两腔。

TAKAYASU 动脉炎（无脉症）

定义

Takayasu动脉炎是侵害主动脉及其分支的慢性炎症性病变，原因不详。起病年龄平均29岁，女子发病为男子的8倍。亚洲和非洲比欧洲、北美多。早期为累及主动脉及其分支的活动性炎症，发展快慢不一，至较晚期引起内膜增生、中膜变性和闭塞性改变。由此引起的动脉损害主要是狭窄，但动脉瘤亦属可能。主动脉弓和头臂干最常受累，并以主动脉分支处最为突出。腹主动脉亦常受累，肺动脉有时亦被累

及。病变弥漫性或斑片性不一,病区由长度不一的正常主动脉分隔开。

临床表现

大部分患者最初都以系统性炎症性症状如发热、盗汗、关节痛、消瘦等出现。从症状发生到确诊,常延搁数月甚至数年之久。故诊断时,90%病人已进入硬化期,而有血管供血不足症状出现,主要为上肢(其次为下肢)疼痛。上肢常无脉搏,血压亦减低,故本病又名**无脉症**(pulseless disease)。受累动脉上可能听到血流杂音。半数以上病例都有明显高血压(由于肾动脉受累),但因搏动减弱,实难发现。主动脉瓣关闭不全可能由于主动脉近端受累。心衰则可能由于高血压或主动脉瓣关闭不全。冠状动脉口受累可致心绞痛及心肌梗死。颈动脉受累可致脑缺血及卒中。肠系膜动脉受累则可致腹绞痛(abdominal angina)

诊断为Takayasu动脉炎的病人,总的15年存活率为83%,死亡大多由于卒中、心肌梗死及心衰。有重大并发症的患者,存活率低至66%,而无重大并发症者则可达96%。

诊断

急性期实验室检查改变包括血沉增速、白细胞轻度增多、贫血和免疫球蛋白水平增高等项。诊断最好由主动脉造影作出,可见主动脉狭窄及其分支血管狭窄或封闭,并常伴有狭窄后扩张及动脉瘤。

治疗

急性炎症期的主要治疗为皮质类固醇,可能收到改善体质性症状、血沉减低和使病情进展放慢等效果。单用皮质类固醇未能收效者,可用环磷酰胺(cyclophosphamide)或甲氨蝶呤(methotrexate)。药物疗法能否减少重大并发症发生风险及延长病人生命,则尚待澄清。

气囊血管成形术(balloon angioplasty)能扩张主动脉和肾动脉的狭窄性损害。但冠状动脉、颈动脉及肾动脉等关键节段,可能需手术搭桥或重建,或矫治主动脉瓣关闭不全。但最好不在炎症期间手术。

巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis)(第285章)比Takayasu动脉炎更为常见。病因亦未明了,但本病好发于老人,平均年龄67岁。主要侵害中等大小的动脉,但主动脉及主动脉弓分支受累者亦达15%。主动脉狭窄罕见,但升主动脉壁薄弱可能导致局限性胸主动脉瘤和继发性主动脉瓣关闭不全。主动脉弓分支狭窄能引起类似Takayasu动脉炎的症状。由于颞动脉常被累及,故常由颞动脉活检作出诊断。治疗为大剂量皮质类固醇,常能收效。

A级论证文献

❶United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcome of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med,2002,346:1445-1452.
英国小动脉瘤课题组就腹主动脉小动脉瘤立即修复与监视的转归所作比较研究。

❷Ashron HA,Buxton MJ,Day NE,et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men:A randomized controlled trial. Lancet,2002,360:1531-1539.
筛检腹主动脉瘤对男子死亡率影响的随机对照试验(多中心协作研究)。

推荐阅读

Davias RR,Goldstein LJ,Coady MA,et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysm:Simple prediction on size. Ann Thorac Surg,2002,7:17-27.
作者等对304例胸主动脉瘤的回顾性分析,证明动脉瘤破裂及夹层形成风险与动脉瘤大小有关。

Hagan PG,Nienaber CA,Isselbacher EM,et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)—New insights into an old disease. JAMA,2000,283:897-903.

作者等分析国际登记的大量急性主动脉夹层形成资料，就危险因素、体征和症状、影像诊断、转归等所作重要评述。

Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? JAMA, 2002, 287: 2262 – 2272.

作者等的综合分析证明单由临床病史和查体不能排除急性主动脉夹层形成。

Powell JT, Greenhalgh RM. Clinical practice: Small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med, 2003, 348: 1895 – 1901.

腹主动脉小动脉瘤的临床经验（病例分析及文献综述）。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，严丽洁，王遇春 校）



第76章
末梢动脉粥样硬化性疾病

William R. Hiatt

定义

下肢动脉循环由于粥样硬化性闭塞而发生的末梢动脉病(peripheral arterial disease,PAD),通常都是侵害其他主要循环的系统性动脉粥样硬化病的一部分。临床可能表现为间歇性跛行(intermittent claudication)或下肢严重慢性缺血,它与血流动力学阻塞程度和下肢横纹肌及皮肤血流灌注的减少有关。

流行病学

男子间歇性跛行的发病率30~44岁时为10 000:6;65~74岁时为10 000:61。女子发病率30~44岁时为10 000:3;65~74岁时可达10 000:54。根据踝-臂血压比,PAD患病率60岁以下年龄组约为3%,70岁以上已增至20%。这些研究表明:显症性跛行的患病率,不到PAD的一半。美国有小腿严重慢性缺血的成人,不到100万。近据基层保健组织的筛检统计,50~69岁有糖尿病或抽烟者以及70岁以上老人中,PAD患病率为29%。

PAD病人单由病史进行分析,医生只有20%~40%机会能发现伴有明显冠心病。但结合非介入性检查如双嘧达莫-应激铊试验,则将发现同时伴有明显冠心病的为60%;如作主动脉造影,则患病率将高达90%。PAD病人中的重要脑血管病患病率也明显增加。

病理生理

PAD是由动脉粥样硬化引起的,病因和发病机制皆与其他循环部位的动脉粥样硬化病相似(第66章)。女子发生PAD的风险与男子相同,这与冠心病时的情况是不同的。Ⅱ型糖尿病者发生PAD的风险增高4倍,而发生心肌梗死和卒中的风险,则是增长2倍。但PAD的轻重并非直接与血糖控制,而是与除糖尿病外其他伴随的心血管危险因素有关。总胆固醇增加10 mg/dL,PAD风险增长10%;而低密度脂蛋白胆固醇水平增高,则与冠心病的发生高度相关。高密度脂蛋白胆固醇减低和甘油三酯水平增高时,更多发生PAD。抽烟可使PAD风险增高3~4倍,并与其他危险因素有协同作用;PAD病人中吸烟者约比一般群体高出1倍。像冠心病一样,高血压病人的PAD风险也增长1倍。高半胱氨酸(homocysteine)水平增高,对冠心病和PAD都有促进作用。处于高凝状态(hypercoagulable states)的病人,更易发生静脉血栓形成和血栓栓塞症,也可能发生末梢动脉血栓形成,特别是青年病人。

血流动力学

动脉狭窄的血流动力学意义在于:它不仅与狭窄的百分数而且与通过损害部位的流速为函数关系。举例来说,股动脉中血流速度可能低至20 cm/s,这样的流速,狭窄要达到使管腔封闭90%的程度,才会具有血流动力学意义。因为超逾这样的阈限,血流和压力就会随着阻塞的增加而迅速减低。但是健肢运动可使血液流速提高到150 cm/s;在这样的流速下,狭窄将近50%即有血流动力学意义。因此跛行者休息时进入横纹肌的血流虽仍正常,运动时则因血流的明显障碍而不能满足代谢的需要。

测定踝部收缩期血压,即可根据它与臂部收缩期血压之比,了解动脉闭塞性疾病的血流动力学意义(踝-臂指数即ABI,图76-1)。正常肢体运动时,踝

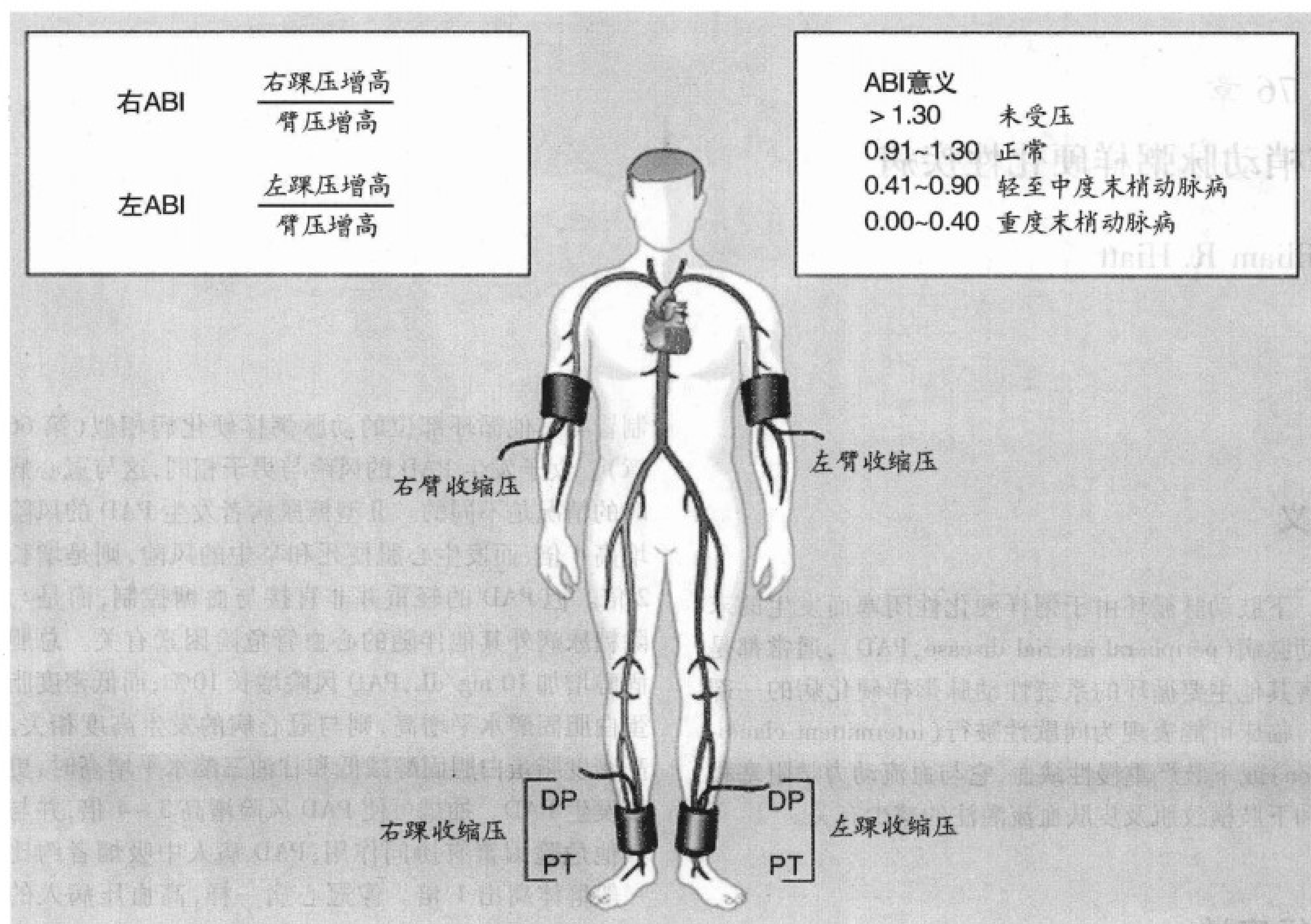


图76-1 踝-臂指数(ABI)的测定和解释。(由 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001;344:1608-1621,惠允引用。)
DP=足背动脉;PT=胫后动脉。——译者

部血压的增长是与臂部血压增长成正比的。PAD时则不是这样,运动后踝部血压是明显减低的。

PAD病人的动脉受累节段很多。如果肢体血流**休息时**即已降低,就会产生严重的慢性缺血症状。与跛行情况不同(供需失调只发生在运动的肌肉),小腿严重缺血发生在肢体的最远端部分,足前段(forefoot)的皮肤和皮下组织缺血。这些病人有缺血性休息痛、远端溃疡和坏疽发生。

神经和代谢性改变

跛行病人的ABI,与踏板上的运动功能表现以及社区活动时的症状轻重,不是很平行的。PAD的病变过程,是由下肢主导血管的动脉硬化性闭塞开始的,随着时间的流逝,病变还将累及横纹肌以及神经和代谢功能,而使肌肉性能与功能状态更为恶化。关键因素包括调适不良和横纹肌损伤,特征为远端轴突脱失导致肌纤维丧失和受累肌肉的轻度萎缩。PAD病人的氧化代谢障碍程度,不是单由血流减少所能解释的。他们对磷酸肌酸(phosphocreatine)的再合成功能既有阻碍,二磷酸腺苷(adenosine diphosphate)水平亦异常增高。氧化中间产物如酰基肉碱(acylcarnitine)等亦可积累增多。治疗时不仅要关注血流动力学方面的改善,还要注意有关因素如横纹肌代谢和功能的调整。

临床表现

病史

下肢慢性动脉供血不足引起两种极具特征性的

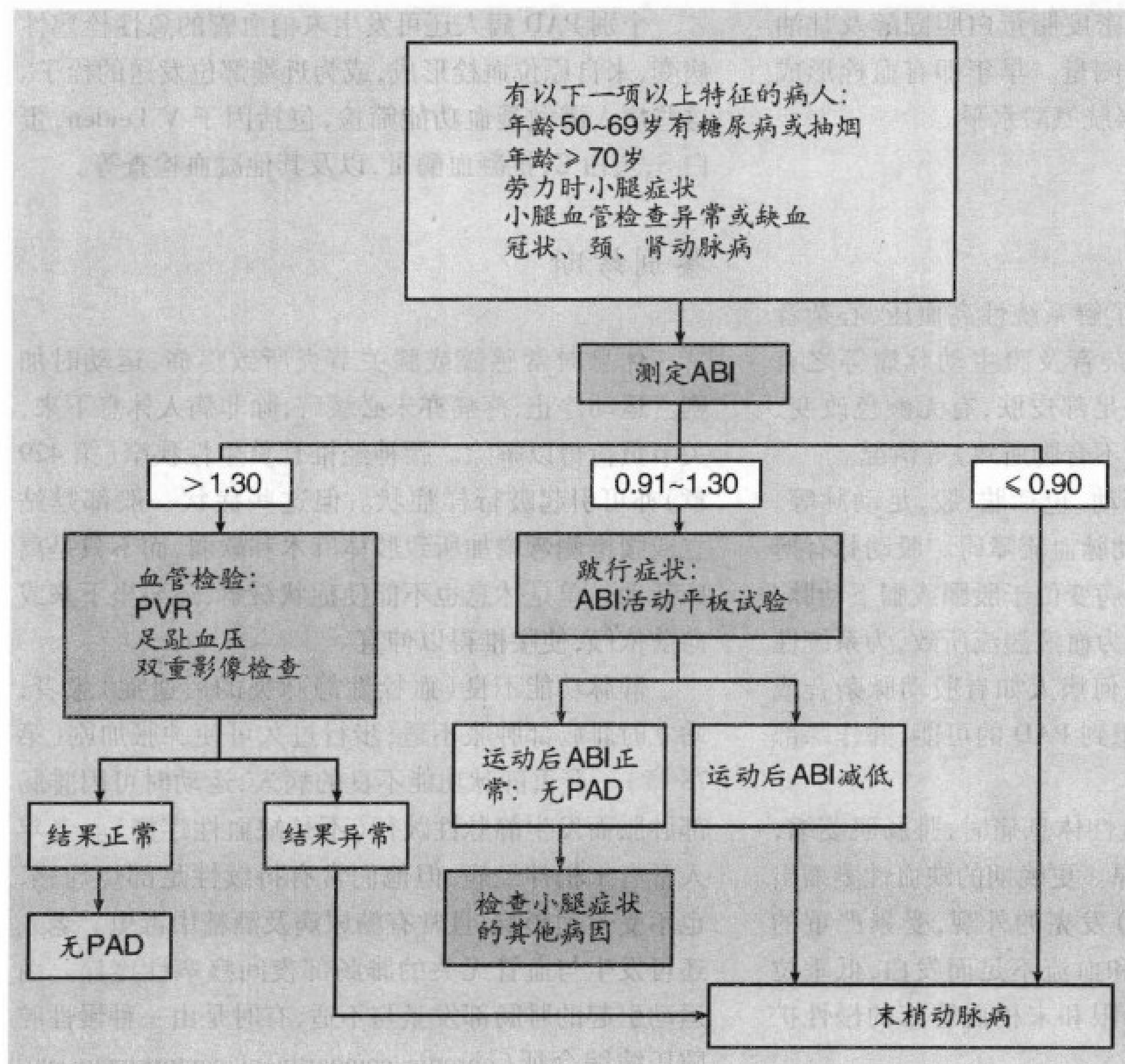


图 76-2 末梢血管病的诊断途径。ABI = 踝 - 臂指数;PAD = 末梢动脉病。(仿 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med, 2001, 344:1608 - 1621,惠允引用。)

疼痛,即间歇性跛行和缺血性休息痛,常伴有溃疡或坏疽。英语"claudication"一词,源出拉丁,意为跛行或蹒跚(limp),相当准确地描述了症状发生时的步态。跛行的疼痛部位,视 PAD 发生水平和程度而异,可以发生在臀部和大腿(髂动脉闭塞性病变)、小腿腓肠部(最常见)和足(罕见)。

跛行是由可逆性肌肉缺血引起的,表现为受累肌肉的痉挛性疼痛。这种不适只在运动时发生,并在步行中不断加剧,直至病人因不堪痛苦而停步。休息后,无需改变体位,疼痛即可迅速缓解。跛行可能只见于一侧下肢(40%),亦可为双侧性(60%)。医生应根据病人初感不适时的步行距离(跛行起始距离)和被迫停步的距离(绝对或极限跛行距离)评估病情的轻重。近期如有改变,亦应明确。

由于足部不适而致的跛行较少,一般是由于血栓闭塞性脉管炎(thromboangiitis obliterans)(第 77 章)而非粥样硬化性 PAD。患者常反映足前部的痉挛性疼痛,只与步行有关。还会反映夜间患足一直发凉。

缺血性休息痛(夜间痛)是一种重型疼痛,跗骨远端足部弥漫性受累,亦可局限于足趾的缺血性溃疡或坏疽附近。由跛行发展到休息痛,说明动脉闭塞性病变严重,休息时肢体远端供血不足。疼痛的特征是夜间发生,因为平卧体位使下肢动脉血流失去重力的帮助。疼痛还可严重到虽用相当剂量麻醉剂亦难以缓解的地步。

诊断

PAD 病人的诊断检查步骤见图 76-2。

危险因素的评估

所有病人皆应详问吸烟史,包括目前吸烟情况和过去吸烟年数。糖尿病者可由空腹与饭后血糖水平及糖化血红蛋白 A_{1C} 含量作出评估。还应全面了解

血脂组成情况，包括高、低密度脂蛋白胆固醇及甘油三酯的测定。血压应常规测量。早年即有血栓形成性病史者，应考虑筛检高半胱氨酸水平。

体检

患者应做全面体检，了解系统性高血压、心杂音和心律失常、颈动脉血流杂音及腹主动脉瘤等之有无。注意观察下肢特别是足部皮肤，有无颜色改变、溃疡形成、感染及损伤（鞋不合脚所致）等情况。

注意触扪所有动脉搏动，包括肱、股、足动脉等。股动脉搏动缺失，表明髂动脉血流障碍。股动脉有搏动，而足背动脉搏动消失，病变位于股腘或腘下动脉。主动脉或股动脉血流杂音为血液湍流所致，为系统性动脉粥样硬化的标志。任何病人如有股动脉杂音或足背动脉搏动消失，都应想到 PAD 的可能，并作踝部血压测定。

跛行严重或发生缺血性休息痛时，腓肠肌萎缩，足和趾背毛脱失，趾甲增厚。更晚期的缺血性萎缩出现“骨化样”（skeletonized）发亮的外观，受累严重的患肢，抬高时由于动脉压和血流不足而发白，低垂位时则由于动脉血流极为局限和末梢血管床的慢性扩张而发红。

小腿严重慢性缺血（彩页 3 图 76-3）可致溃疡形成，最初是发生在足趾的最远端处。这样的溃疡很痛，虽经操作处置也不会出血，常有黑色的坏死基底（彩页 3 图 76-4）。为缓和缺血痛而将患足持续置于低垂位时，则可出现水肿。坏疽一般由足趾和足前部开始，可与溃疡分别发生。

实验室检查

一切疑为 PAD 的病人，都应做心电图检查。血细胞比容（hematocrit）和血小板计数增加，可使血黏度增高（hyperviscosity）而使末梢灌注减低。明显贫血使氧含量减低，输氧能力减弱。血沉增速提示炎症性血管病变，如血管炎（第 284 章）等。有重要肺疾患的病人，应测定动脉氧饱和度，以了解是否会由于氧饱和度减低而使末梢输氧能力更为削弱。还要注意检测肾功能，因为慢性肾衰竭是 PAD 的重要危险因素，而 PAD 病人又有发生肾血管性高血压和肾功能减退的风险。

个别 PAD 病人还可发生末梢血管的急性栓塞性病变，来自原位血栓形成，或为近端部位发送的栓子。这些病人需做凝血功能筛检，包括因子 V Leiden，蛋白 S，蛋白 C，抗凝血酶Ⅲ，以及其他凝血检查等。

鉴别诊断

休息时常感髋或膝关节炎所致疼痛，运动时加剧。运动停止，疼痛亦未必缓解，除非病人休息下来，关节负荷得以解除。腰神经椎管赘生性狭窄（第 429 章）亦可引起跛行样症状。但这些症状一般都是站立或腰椎侧弯增加所致肢体麻木和软弱，而不只是离床活动。单是休息也不能使症状缓解，还要坐下来或向前依倾，使腰椎得以伸直。

静脉功能不良（血栓性静脉炎的后遗症）患者，站立时腓肠部肿胀不适，步行过久可使肿胀加剧（第 78 章）。严重静脉功能不良的病人，运动时可因腓肠部肿胀而发生静脉性跛行（不是缺血性疼痛）。老年人常有末梢神经病，但他们常有持续性足部烧灼感，也不受运动影响，且常有糖尿病及酒精中毒史。老人还可发生与血管无关的腓肠部夜间痉挛性疼痛。由运动引起的腓肠部发紧与不适，有时是由一种慢性腔隙压缩综合征（chronic compartment compression syndrome）引起的，这样的病人往往是大量应用腓肠肌的运动员。运动员的腓肠跛行，也可能是外部肌肉对腘动脉周围的压迫引起的。

检查末梢血管

多普勒超声检测踝部血压，已成为一切血管病者的常规初查项目（图 76-1）。多普勒检测上肢、胫后和两侧足背动脉的血流速度，以计算 ABI，即踝部血压除以臂部血压。对此虽然还没有一个简单的定值，可以确定为 ABI 异常，但如其比值 ≤0.90，应考虑 PAD 的诊断。对大腿和腓肠部测定数处血压（肢体分段血压，segmental limb pressure），还可对血管病作出定位诊断。髂总动脉闭塞性疾患时，股－肱指数减低；下肢较远端部位病变时，股－肱指数可能正常，而腓（肠部）－肱及踝－肱指数则可减低。

个别休息时 ABI 正常的跛行病人，应由活动平板试验了解血流动力学情况。正常人运动可使踝部血压增高，而有动脉病者踝部血压及 ABI 都会减低。

严重肢体缺血和溃疡滞不愈合的病人，ABI 常 < 0.50，踝部收缩压 < 50 mmHg。经皮血氧测定(transcutaneous oximetry)也能为创口愈合所需末梢循环是否充足，提供有益信息。正常休息时经皮测得的氧张力在 60 mmHg 以上，但只要达到 40 mmHg 以上，创口一般即可愈合良好。如 < 20 mmHg，则其血流已难以支撑创口愈合，应另行设法恢复肢体灌注。

影像诊断

彩色辅助双重超声(color-assisted duplex ultrasound)能检出特定动脉节段和搭桥移植物的狭窄及流量。介入性动脉造影虽是阐明动脉解剖情况的最确切检查项目，但只适用于拟做血管成形术或手术治疗的病人。磁共振血管造影(magnetic resonance angiography)是非介入性检查，适选病人可以此鉴定胫血管能否用于搭桥移植，以治疗严重 PAD。

功能恢复的检查

与年龄相同的正常人相比，跛行者的高峰活动平板运动功能减低 50% ~60%，已与严重充血性心力衰竭病人的测试结果相似。一般由慢速开始测试，不超过每小时 2 英里的速度，活动平板节律由 0% 开始，每 2 分钟增加 2%，直至症状过重不能继续运动。跛行痛初现时间或距离称为“跛行起始距离”(initial claudication distance)，最大步行能力则称“绝对跛行距离”(absolute claudication distance)，通过治疗跛行改善，二者都能提高。活动平板运动功能增加 25% ~50%，即有临床意义。还有几种以问卷方式检测功能状态。如《步行障碍问卷》(Walking Impairment Questionnaire)，可用于 PAD 病人的调查，并作为活动平板试验的补充资料。

治疗

内科疗法

PAD 病人的内科治疗，目的是通过对系统性动脉粥样硬化的矫治，减少心血管发病率和死亡率，以及通过解除跛行和严重小腿缺血，改善功能状况，保存肢体(图 76-5)。戒烟是延缓 PAD 发展、减少心血管发病率与死亡率的关键环节。几项大规模临床研究已证实降低胆固醇水平对冠状动脉硬化病人的好处；对 PAD 病人虽未作过类似研究，但目前强烈推荐的调脂治疗，则与冠心病人的二级预防疗法是相似的(第 67 章，第 69 章，第 211 章)。严格控制血糖，虽未证明能影响 PAD 的自然历程，但血糖恢复正常，却不失为减少其他循环部位发生此病并发症的重要举措。降低血压对末梢循环有何好处虽未作过临床试验，但 PAD 病人的降压目标，与其他类型心血管病也应该是相似的(第 63 章)。近来精心安排的研究并未发现应用 β 受体阻滞剂对跛行有何有利影响。但近据 HOPE 课题组研究，血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂雷米普利(ramipril)对 PAD 病人也能防止 MI、卒中和血管性死亡。●以任何药物严格降压，都会使肢体的灌注压降低，并使跛行稍见加剧，但这种副作用不应改变降压目标。高半胱氨酸水平增高作为 PAD 的危险因素虽已有过充分论述，但降低此物水平的好处则尚未获得证实。虽然如此，对高半胱氨酸水平增高的病人，仍常推荐维生素(叶酸)治疗(第 231 章)。

抗血小板治疗可使 PAD 病人发生 MI、卒中和血管性死亡的风险减低 23%。●二磷酸腺苷诱导血小板凝聚的拮抗剂氯吡格雷(clopidogrel)对 PAD 病人，可使发生血管性死亡、心肌梗死和卒中的相对风险，比阿司匹林组降低 24%。●就症状缓解而言，西洛他唑(cilostazole)更为可取，本品有抗血小板和扩血管作用，已由问卷调查证明能改善活动平板运动结果和功能状态。● 天然药物丙酰 – L – 肉碱(propionyl-L-carnitine)能改善横纹肌代谢，用于跛行症状亦有缓解功效。己酮可可碱(pentoxifylline)降低血黏度，改善微循环，几项临床研究证明对活动平板运动功能稍有提高作用，但多数病人并未从中获益。另如血管内皮生长因子及成纤维细胞生长因子之类治疗，对某些经过挑选的病人虽在实验情况下收效颇佳，但仍需由随机双盲试验得到证实。

严重小腿缺血，药物疗法是极为有限的。镇痛剂可能也有必要，脊髓刺激可使缺血性疼痛减轻。局部应用抗生素、生长因子和清创剂(débriding agents)等，治疗下肢溃疡性损害皆无效验。缺血性溃疡周围发生蜂窝织炎(cellulitis)的病人，应作系统性抗生素

治疗。螯合疗法(chelation therapy)无效。

运动疗法

监管下运动锻炼(supervised exercise training)缓解跛行,改善运动功能,已是一项得到充分肯定的疗法。活动平板上的初期工作负荷,是以试验时引起跛行症状的速度和节奏为准。为了达到锻炼的目的,患者应在此工作负荷下,坚持行走3~5分钟,直到跛行痛已达中等重度。于是下活动平板休息,待疼痛消失后,再重复上述活动,如此每次锻炼40~60分钟。活动平板的速度和等级规律性定时增加,取得锻炼效果。经此锻炼,一般可使高峰运动功能提高100%~200%,这样的提高效果,已与手术或血管成形术相当,而无药物治疗的副作用,亦无干预性处置的发病率和死亡率。但要保持锻炼效果,病人必须坚持这样的运动项目。在家自行运动和简单的运动指导,效果都远逊于监管下的运动锻炼。但还没有什么监管下的训练项目是全国通用的,第三方付费系统一般不会为运动训练付费。

介入性治疗

手术及血管成形术指征

介入性治疗应只限于初期内科治疗失败、通过问

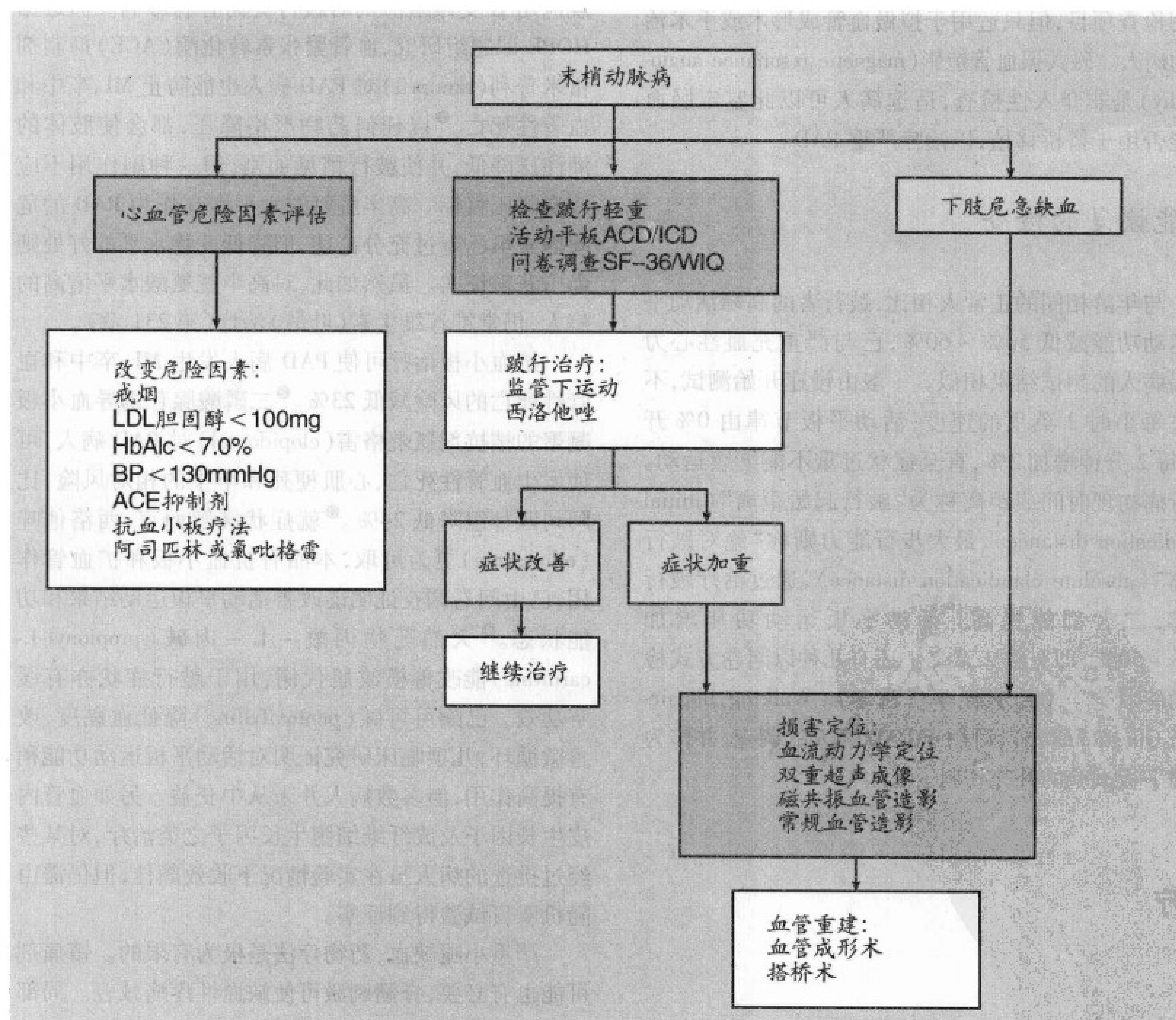


图76-5 末梢动脉病的治疗。(仿 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med, 2001,344:1608-1621,惠允引用。)

卷调查或活动平板试验确认已有严重病废,以及病损的解剖学情况适合搭桥或血管成形术处置的病人(图76-5,图76-6)。反之,小腿缺血危重病人,应考虑血管手术及血管成形术,这是促使缺血性损害愈合、解除休息时缺血性疼痛和防止截肢所必需的。

血管成形术的指导原则是:比较近端的损害,通畅率和持久性优于比较远端的损害(表76-1)。腹股沟韧带以下损害,初期收效和长期通畅率如何,虽然尚未充分洞悉,但肯定不像更近端损害的效果那样好。

手术

手术治疗主要用于下肢危重缺血而非跛行,因为手术有一定发病率和死亡率,而跛行的自然历程又为相对良性的经过,加之药物(特别是运动)治疗又有相当效验。主髂动脉病变一般需以人造物植入。手术平均死亡率3%,发病率8%。股腘动脉病变时,隐静脉是最佳通道;静脉搭桥术的死亡率为2%,发病率5%~10%,5年通畅率70%~80%;如无可用静脉,只能采用人造物,5年通畅率减至50%。为挽救肢体而施行的远端股胫动脉手术,死亡率与发病率与股腘动脉相似,而5年通畅率稍低(50%~60%)。

拟做末梢血管或主动脉手术的病人,还应加作心脏方面的检查,因为心血管发病率和死亡率的风险可能高至30%。为此已有几种临床鉴定方案,可以把低风险与高风险组病人区分开来。PAD病人如有以下3项以上因素,即属手术高风险组:心电图上有Q波(或曾有心肌梗死史),充血性心力衰竭,心绞痛,糖尿病,高龄(>70岁)。利用双嘧达莫-铊闪烁摄影(第52章)或应激超声心动图(双嘧达莫或多巴酚丁胺)(第51章),还可对涉险情况再作评估。如结果异常,也许在进行末梢血管手术干预前,要先做冠脉重建(coronary revascularization)。但此举是否明智,仍未肯定。目前对确需血管手术(如为防肢体丧失计)而从临床情况看来手术风险又很大的病人,应在手术中加强对中心和末梢血管的血流动力学监护,麻醉期间还要精心调控交感性反应的发生。只有冠状动脉病变已甚广泛并有症状,冠心病比PAD更重

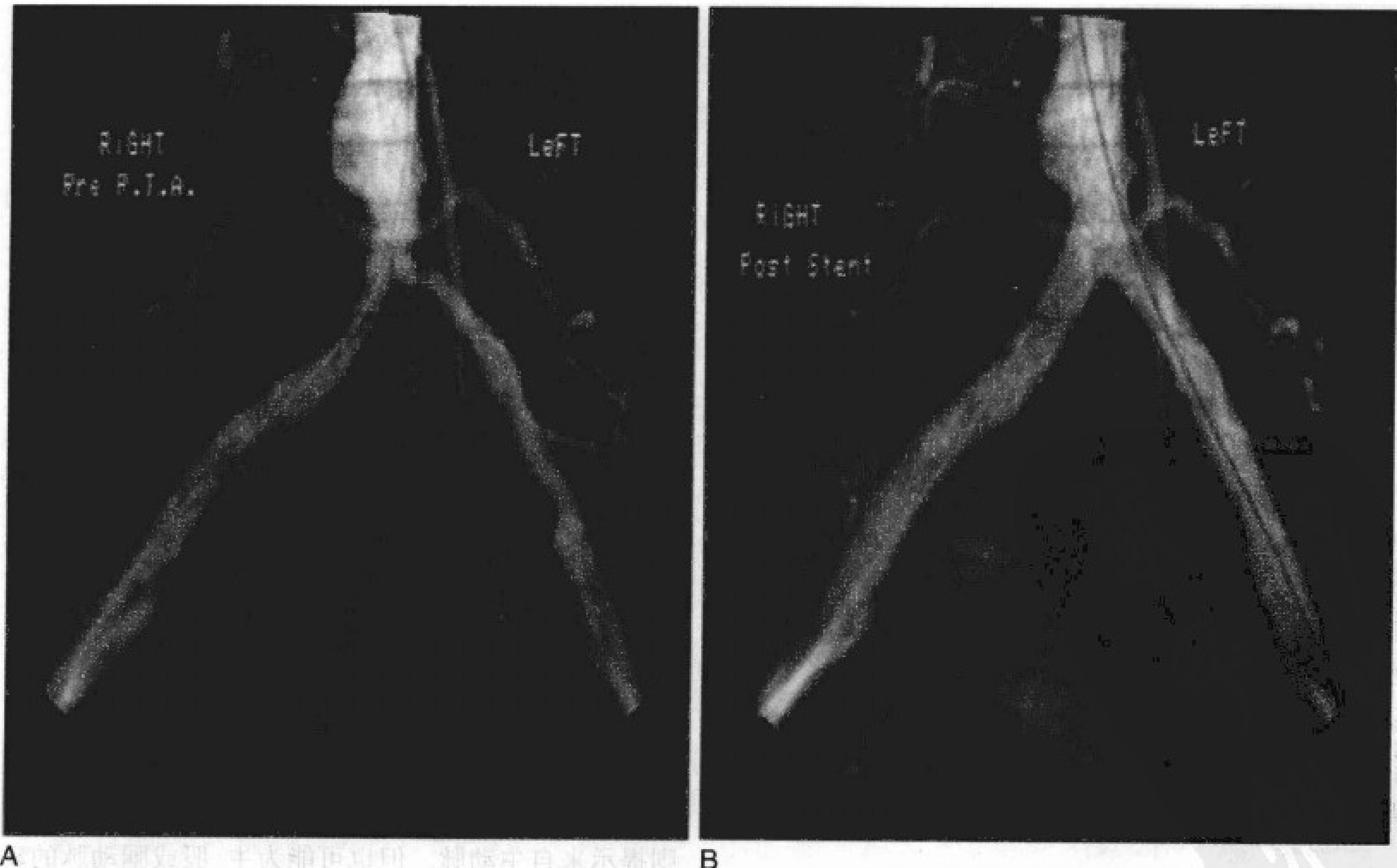


图76-6 经皮腔内血管成形术(PTA)亦可用于末梢血管病。A,主动脉分叉处及二髂总动脉明显狭窄。后者经血管成形术治疗成功,两侧各以支架保持通畅。B,患者以两侧腓肠肌跛行而来就医,亦以此法解除。(由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003, 惠允引用。)

表 76-1

末梢动脉病时血管成形术及手术治疗结果

治疗	死亡率(%)	发病率(%)	通畅率(%) 3年	5年	10年
主髂动脉					
血管成形术	<1	5~14	70~78	58	—
加支架	<1	3~13	81	—	—
手术	3	8	—	88~91	82~87
股腘动脉					
血管成形术	<1	7	56	51	—
加支架	<1	2	67	—	—
手术(静脉)	2	5~10	—	70~80	—
手术(人造)	2	5~10	—	50	—
股胫动脉	3~5	10~20	—	50~60	—

或威胁生命的病人,才应就心脏血管重建问题再事评估。因为这样的处置显然会使病人经历两次介入性操作,经受的风险也更大。

急性动脉性缺血

急性动脉性缺血可能是原有旁道移植物的闭塞或栓塞,或为本身血管血栓形成所致。患者可能突发跛行、休息痛或肢体发凉。对此医生必须分析当前循环状态、肢体生机(viability)和既往手术性质等情况。

最重要的起步检查是患肢的生机评估。急性缺血的肢体,大多还是抢救有望的;横纹肌一般可以耐受6小时温缺血,不致发生不可逆性改变。但如患肢已麻痹无感觉,皮肤固定而斑点杂陈(mottling),腓肠肌质地坚硬,即难以挽救,应立即作好有关准备,尽快手术(一期截肢)。边缘性病例究应如何挽救患肢,一般当由血管外科医生作出决定。

患肢外观苍白,触之发凉,脉搏消失。触扪股动脉和足动脉搏动最为重要。但触扪足动脉搏动的能力常很有限,即使是出于经验丰富的血管外科医生之手。因此除非搏动甚为明显,肉眼即可见到,就应以多普勒对踝部3支主要胫动脉探查信号。听到多普勒信号应立即测定该处踝压,以计算ABI。

移植物闭塞

急性动脉缺血的最常见病因是原有搭桥移植物闭塞。患者诉述休息痛或跛行加重,决定于急性改变导致的缺血轻重。

初期处理为迅速取得治疗性肝素化抗凝,防止血栓继续发展。立即请血管外科医生会诊,确定动脉造影和手术时机。伴随病变如心衰、呼吸功能不良、感染等的处理亦当启动,建立中心静脉输液通道,还要注意保存臂静脉以便必要时用于血管重建。

心脏(动脉)栓塞

心脏栓塞最常见于原有心脏瓣膜病、房(室)附壁血栓及心律失常(如心房颤动)的病人。下肢栓塞的最常见部位是主动脉和股动脉分叉处。闭塞时如原未建立侧支循环,可能发生严重缺血。这样的病人是直接进行手术(栓子切除术,embolectomy)还是血管造影而以导管引导血栓溶解,当视缺血轻重而定。通过血栓溶解来解除闭塞,需时较多,优点是血栓清除完全(但导管盲目抽吸常难臻完全),内膜亦可免于气囊损伤,否则受损处以后常因内膜纤维增生而致分支狭窄或闭塞。

动脉-动脉栓塞(动脉粥样硬化栓塞,atheroembolism)可能是自发的,也可能为医源性。自发性动脉粥样硬化栓塞时,病人突发疼痛,趾显青紫。如为同侧栓塞,发端于髂、股动脉较为可能;如为双侧性,则提示来自主动脉。但也可能为主、股或腘动脉的动脉瘤。患者的ABI应为正常或稍减低,因为由趾动脉到栓塞发端处循环运行应该是较为顺畅而无中断的。医源性栓塞是主动脉插管后发生的,临床表现不

一,自轻微网状青斑(livedo reticularis)至下肢剧痛和青紫以至组织丧失,伴有血浆肌酶增高及肌红蛋白尿(myoglobinuria)(第124章)。胆固醇栓子的诊断,可由末梢损害的皮肤活检中发现胆固醇结晶而印证。肾动脉粥样硬化性栓塞病人,可有肌酐增高、少尿和尿中出现嗜酸粒性细胞等征象。被粥样物栓塞的动脉,由于颗粒和管径甚小,一般不易由于手术处置而再开放。同样,插管所致粥样物栓塞,手术处置亦难奏效,因为主动脉病变是弥漫性的。但也有例外,即如果插管所致粥栓,提示栓子可能来自动脉瘤时。

本身动脉的血栓形成

患者本身的动脉血栓形成,通常有以下两种情况:(1)已知或未知超凝状态的患者,本身动脉突遭闭塞(此前常有亚临床性小动脉血栓形成发生);(2)严重主髂动脉病患者因冠脉造影的插管损伤,引起髂动脉急性血栓形成(由于导管对髂动脉壁的剖离,或插管后腹股沟部压迫过甚而致闭塞)。面对这种情况,主要任务是明确诊断(心导管术前的基础性ABI值至关重要),确定缺血水平,确定肢体远端生机,迅速取得治疗性肝素化抗凝,并就诊断性血管造影(常用)及紧急手术探查(不常用)作出正确选择。

预后

PAD病人无论男女,各种病因性死亡率都会增高,心血管病死亡率比年龄相当的对照病人高出6倍。死亡风险几皆来自MI和卒中。如一项平嗜均年龄66岁的研究指出:健康者10年存活率约80%;而无症状PAD(指ABI<0.95)病人的10年存活率约55%;因末梢动脉粥样硬化致有间歇性跛行的病人,10年存活率40%;症状严重者,10年存活率只有25%。此外,下肢PAD轻重,还与MI、缺血性卒中和血管性死亡风险密切相关。ABI愈小,发生心血管病的风险愈大。

但与死亡风险增高的情况相反,跛行者丧失肢体的风险则微不足道。5年中截肢风险约4%。而且多数跛行病人5年中症状都较稳定,无需血管重建术治疗。下肢危重缺血病人则与此不同,年死亡风险20%,年截肢风险35%。

A级论证文献

❶Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, 2000, 342: 145 - 153.
血管紧张素转化酶抑制剂雷米普利对高危病人心血管事件转归的影响(专题研究报告)。

❷Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ, 2001, 324: 71 - 86.
抗血小板疗法预防高危病人死亡、心肌梗死和卒中的随机试验荟萃分析。

❸CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events(CAPRIE). Lancet, 348, 1329, 1996.
涉险缺血性事件的病人,氯吡格雷与阿司匹林治疗的随机双盲试验;作者等的大规模临床研究,证明抗血小板治疗收效甚佳。

❹Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifyline for treating intermittent claudication. Am J Med, 2000, 109: 523 - 530.
西洛他唑与己酮可可碱治疗间歇性跛行的比较。

❺Gardner AW, Poehlman EF. Exercise rehabilitation programes for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. JAMA, 1995, 274: 975 - 980.
治疗跛行痛的运动康复计划。

推荐阅读

Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med, 2001, 344: 1608 - 1621.

末梢动脉病和跛行的药物治疗(综述)。
Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA, 2001, 286: 1317 - 1324.
基层保健组织对末梢动脉疾病的诊断和治疗。
McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al. Statin use and leg functioning in patient with and without lower-extremity peripheral artery disease. Circulation, 2003, 107: 757 - 761.
他汀类药物能改善末梢动脉病症状。
Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, et al. Exercise training for claudication. N Engl J Med, 2002, 347: 1941 - 1951.
运动训练有利于跛行的治疗。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,严丽洁,宁敏宁 校)

第77章

其他末梢动脉病

Jeffrey W. Olin

网状青斑

网状青斑(livedo reticularis)是下肢皮肤上出现的网状或带状物,亦可见于身体其他部位。色红或蓝,是周围水平布列的静脉丛中脱氧血液形成的。

原发或良性网状青斑,最常见于20~40岁青年妇女。此型病变一般不会发生溃疡,可能为真皮血管舒缩运动失常或反应性能亢进所致。遇寒可更加剧,保温则可缓解,与Raynaud现象或Raynaud病偕发者亦有之。

继发性网状青斑的相关病变如粥样硬化性栓塞(见后文)、结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、白细胞破裂性血管炎、其他结缔组织病、金刚烷胺(amantadine)治疗、各种神经和内分泌病以及接受大量缩血管剂如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等的病人。网状青斑还是抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome)的众多皮肤症候的一种。Sneddons综合征时,蔓状青斑(livedo racemosa)(网状青斑的变异型)可与脑小血管缺血性病变偕发,引起短暂缺血性发作或卒中。约50% Sneddons综合征病人的抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies)水平增高。

青斑性血管病或血管炎时,小腿前或后面的疼痛性、缺血性溃疡周围,出现大量网状青斑。病理学改变为微血管血栓形成,活动性炎症成分殊少或无。小剂量组织纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator)(10 mg静注每日1次共14日)治疗这类溃疡,收效殊佳。萎缩发白(atrophe blanche)是青斑血管病的变异型。溃疡一般发生在踝或足部。基底白或微黄色,肉芽组织生长不良,极为疼痛,很难愈合。

良性网状青斑除尽量注意保暖外,一般无需治疗。继发性网状青斑的治疗,应针对其内在病因。

粥样硬化性栓塞

粥样硬化性栓塞(atheromatous embolization)(胆固醇栓塞)是指胆固醇晶体或血小板纤维蛋白聚合物对肢体或一个以上脏器的栓塞。粥样物栓子一般来自溃疡或狭窄性动脉粥样硬化斑或动脉瘤,主要在胸或腹主动脉、髂动脉或颈动脉。

肾脏粥样硬化性栓塞为一常见组织学征象,严重主动脉粥样硬化及腹主动脉瘤患者中,15%~30%有之。主动脉硬化斑块厚度不断增大、主动脉粥样物向管腔突出和活动度增加,都会使粥样物栓塞的风险增加。栓塞可能是自发的,但更多是发生在心导管术、经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)、末梢或脑血管造影、末梢血管成形术等操作后。病理学改变为小动脉内充含胆固醇双凸形晶体,由此激起异物反应,数日至数周后,即有多形核白细胞、巨噬细胞和多核巨细胞出现。

临床表现

最常见的临床征象(表77-1)是皮肤改变,约见于1/3病人,一般都在下肢,但亦可见于躯干和臀部,上肢亦偶有之。表现为网状青斑(真皮血管栓塞)、足趾发紫或发蓝、刺状出血、趾(指)坏疽或溃疡、小结等。足背动脉搏动仍可触知。

粥样物栓塞性肾病为一小血管闭塞性病变,致使高血压失控而进入晚期或末期肾病阶段(第124章)。

表 77-1

粥样硬化性栓塞的临床表现

皮肤	足趾发紫或发蓝 指(趾)坏疽 网状青斑 小结
肾	高血压失控 肾衰竭
神经系统	短暂缺血性发作 一过性黑矇 卒中 Hollenhorst 斑
心脏	心肌梗死或缺血
胃肠道	腹痛 胃肠道出血 肠缺血 急性胰腺炎
体质性症状	发热 体重减轻 全身乏力 食欲不振

由 Bartholomen JR, Olin JW. Atheromatous embolization. In Young JR, Olin JW, Bartholomew JR (eds). Peripheral vascular Disease. 2nd ed. St Louis: C. V. Mosby, 1996.

粥栓亦可累及胃肠,引起缺血性肠病,出现弥漫性腹痛、恶心呕吐、黑便和便血等症状。胆囊胆固醇栓塞可致急性坏疽性胆囊炎,胰腺受累则可致胰腺炎。

粥样物栓塞的心脏症候包括心绞痛和心肌梗死。

视网膜动脉闭塞可致一过性黑矇(amaurosis fugax)或致失明。网膜血管分叉处可见 Hollenhorst 斑(折射性高的黄色粥样物)。还可发生卒中、头痛、精神错乱、器质性脑综合征、头晕、脊髓梗死等症。伴有发热、消瘦、厌食、疲惫、肌痛、头痛、恶心呕吐或腹泻者,可能提示坏死性血管炎(necrotizing vasculitis)、感染性心内膜炎(infective endocarditis)及恶性损害。

诊断

粥样物栓塞常被疏漏或误诊。没有可资确诊的单项检验项目。非特异性表现如血沉加速、白细胞增多、贫血等则可有之。累及胰、肝、肾时,血清淀粉酶、肝转氨酶、血尿素氮及血清肌酐等可能增高。尿沉渣可有改变,但亦非特异性。本病早期可有嗜酸性粒细胞增多,还有一项数量不大的病例分析指出有高补体血症(hypercomplementemia)现象。活检虽是确诊的最特异方法,但一般实无必要,因为临床表现可能已高度提示粥样物栓塞。

动脉造影可见主动脉影像粗糙而不规整。经食管超声心动图检查可能发现突出管腔并能活动的粥样物,很易脱落继续造成栓塞。

粥样物栓塞可能很像某种血管炎。如结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)、白细胞破碎性血管炎(leukocytoclastic vasulitis),或提示潜含恶性损害、非细菌性血栓性心内膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis)、亚急性细菌性心内膜炎(subacute bacterial endocarditis)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma)、抗磷脂抗体综合征及心房黏液瘤等。故心源性栓子的可能皆应排除。

治疗

粥样物栓塞的治疗目标有 3:(1)清除粥样物的来源(如由手术、经皮穿刺血管成形术、支架植入或支架移植物等);(2)栓子所达终末器官的对症治疗;(3)改善危险因素以防病情进展。

缺血性溃疡的局部处置甚为重要,对此交感神经的化学或手术切除可能甚有助益。伊洛前列素(iloprost)(前列腺素同类物,PGE_1)对粥样栓塞所致缺血性溃疡愈合虽极有效,但美国尚无此药。患者应接受阿司匹林或氯吡格雷的抗血小板疗法。肝素及华法林之类抗凝剂则不宜用,除非主动脉有活动性大粥样物存在,因其可能附有大量血栓。如有血管痉挛成分,钙通道阻滞剂可能缓解某些症状。

过去对胸或腹主动脉粥样硬化性栓塞的规范治疗是分流术,而对手术条件不佳的病人,则常结扎股总动脉,再作解剖外分流(extra-anatomic bypass)如腋-双侧股动脉分流(axillobifemoral bypass)。但现在可以包覆型支架(covered stent)(支架移植物)插入胸或腹主动脉,治疗动脉瘤及闭塞性病变。这是一种新的实验性技术,发病率和死亡率都相对为低。

粥栓病人一般都有晚期动脉硬化,预后不佳。所有病人都应通过严格处置改善危险因素,以延缓动脉粥样硬化的发展,减少心脑血管总体发病率和死亡率。

血栓闭塞性脉管炎

血栓闭塞性脉管炎(thromboangiitis obliterans)(Buerger病)是一种非动脉粥样硬化性、结节性、炎症性病变,主要侵害上、下肢中、小口径的动脉。病因不详,但与大量吸烟关系至为密切,病情进展亦与继续吸烟密切相关。

Buerger病患者可能有超凝现象,有些患者能检出抗内皮细胞抗体、抗胶原抗体、循环中免疫复合体等物,或有内皮依赖性血管舒张障碍。还有报道细胞对Ⅰ、Ⅲ型胶原(人类动脉的正常组分)的敏感性增高。

发病率和患病率

Buerger病分布遍及世界各地,但中东、近东和远东比西欧、北美更多。末梢动脉病患者中,Buerger病患病率西欧为0.5%~5.6%,印度、朝鲜、日本和以色列德系犹太人①中则高达60%~89%。

病理

血栓闭塞性脉管炎急性期,动脉和静脉中都有高度发炎的血栓出现。损害的特征是血管壁各层皆有急性炎症,特别是与闭塞性、炎症性、细胞性血栓形成相关的静脉。血栓周围常有多形核白细胞环绕,细胞核破裂,在这样的微观脓肿(microabscess)中,可能见到1个以上多形核巨细胞(multinucleated giant cell)。急性期后为中间期,此时动静脉中的急性闭塞性血栓不断机化;血栓内炎症细胞浸润则可持续存在,且极突出。慢性期即终末期损害的特征则是闭塞性血栓完全机化,大量再沟通(recanalization),中层和外层血管化突出,血管周围纤维化明显。

临床表现

典型病例为吸烟的青年男子,40~45岁前出现症状,但也有20%~25%病例可能为妇女。Buerger病通常以趾、足、指、手缺血开始(彩页4图77-1)。随着病情的进展,可能累及较近端动脉,但大动脉则鲜有受累。

患者可有足与小腿的跛行症状,臂和手偶亦可见。足或足弓跛行可能是促使患者就医的症状,但常被误作矫形外科问题。75%~80%病人有缺血性休息痛和溃疡。患者几乎都有两个以上肢体受累,但临床未受累的肢体,血管造影仍可发现异常。浅表性血栓静脉炎和Raynaud现象皆约40%病例有之。

Allen试验阳性显示血栓闭塞性脉管炎的远端特征,而下肢与上肢受累则有助于与动脉硬化的鉴别。试验时医生同时阻闭尺、桡动脉,压力解除后,动脉应立即充盈,同时颜色恢复,直至手部。如仍旧泛白未能恢复,即为阳性。

诊断

Buerger病没有特异性检验项目可资诊断,但需由有关检验以除外血管炎、超凝状态、抗磷脂抗体和源自近端的栓子。动脉造影时,近端动脉正常,病变最常发生在下肢腘动脉以下和上肢肱动脉以下部位。血管闭塞可能是多发性的,阻塞周围已有侧支生成(螺旋状侧支),而与其他小血管闭塞病如CREST综合征②、硬皮病等相似;但Buerger病的动脉造影所见,亦可与系统性红斑狼疮、类风湿性血管炎、混合型结缔组织病和抗磷脂抗体综合征等完全相同。好在这些病变一般都能由其他相关检验项目诊断或排除。Takayasu动脉炎及巨细胞动脉炎则皆为近端血管受累,据此即可与Buerger病鉴别。

治疗

血栓闭塞性脉管炎的治疗基石是完全戒烟,任何形式吸用烟草皆在严厉禁止之列。戒烟者几皆能免

---

①Ashkenazi Jews指原住莱茵河流域和法兰西后因历次十字军战争而迁入波兰、立陶宛、俄罗斯等斯拉夫国家的犹太人。德系犹太人现占世界犹太人80%以上,另为西(班牙)系犹太人。

②以皮肤钙质沉着(C)、Raynaud现象(R)、食管功能失常(E)、趾(指)硬皮病(S)和毛细血管扩张(T)为主要内容的综合征。

——译者

于截肢之灾，继续吸烟者 40% 以上终将面临一次以上截肢厄运。

所有其他形式的治疗（钙通道阻滞剂、抗生素、抗凝剂、交感神经切除术）都是姑息性的。一项前瞻性随机试验证明：静脉注射伊洛前列素（iloprost）28日，解除休息痛和促使各种营养性改变愈合的功效，在阿司匹林之上。用药 6 月，伊洛前列素组病例 88% 仍有疗效，而阿司匹林组为 21%；伊洛前列素组只有 6% 须作截肢，而阿司匹林组为 18%。但美国尚无伊洛前列素可用。近来一份双盲安慰剂对照随机试验指出：伊洛前列素口服，解除休息痛作用稍优于安慰剂，但对缺血性溃疡愈合无何作用。

分流（旁路）手术对多数病人来说，不是一项重要备选疗法，因为远端未必能找到可作分流的管道。交感神经切除术和埋藏式脊髓刺激器（implantable spinal cord stimulator）的疗效皆未证实。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor）有助于缺血性溃疡的愈合，防止 Buerger 病患者的截肢。

血管痉挛病和外界温度改变有关的血管病

RAYNAUD 现象

Raynaud 现象是指受寒或应激时指（趾）立现苍白或青紫的反应。经典型 Raynaud 反应包括苍白、青紫和反应性充血三期征象。原发性 Raynaud 现象即 Raynaud 病，系指别无内在病因而有此征象；继发性 Raynaud 现象即通常所称 Raynaud 现象，则是某些其他系统性疾病或病变过程所引起或与其有关的（表 77-2）。

结缔组织病者常有 Raynaud 现象。如硬皮病者 90% 有之（第 281 章），又是 CREST 综合征的内容之一。患者可因小血管闭塞而致指（趾）凹陷、溃疡终致截肢。

β 肾上腺素能受体阻滞剂是引起 Raynaud 现象的最常见药物，因为它们阻断扩血管性 β 受体，而使缩血管性 α 受体失去拮抗。麦角胺制剂和聚氯乙烯也能引起 Raynaud 现象。

使用振动工具如气锤、链锯（chain saws）、打磨机（sanders）、磨床（grinders）等，常会发生 Raynaud 现象。另据报道，打字，弹钢琴，使用切肉机、缝纫机等，亦可发生此现象。持续应用振动工具，能引起慢性闭塞性小血管病。

有些动作能引起尺动脉远端（腕远端数厘米）损伤，如以掌猛击、卡拉拳[①]及其他损伤小鱼际、可使尺

①karate，日本一种徒手自卫武术。
——译者

表 77-2

与继发性 RAYNAUD 现象有关的情况

结缔组织病	长春碱	**神经性病变**
硬皮病或 CREST 综合征	博来霉素	腕管综合征
系统性红斑狼疮	顺铂	反射性交感性营养不良
类风湿性关节炎	聚氯乙烯	卒中
混合型结缔组织病	雌激素	椎间盘病
多肌炎，皮肌炎	重金属	脊髓灰质炎
Sjögren 综合征	**外伤**	脊髓空洞症
动脉闭塞病	振动工具，打磨机，磨床	**其他**
血管炎	温度损伤	甲状腺功能减退
血栓闭塞性脉管炎（Buerger 病）	电击伤	肺动脉高压
血栓栓塞症	叩击伤	动静脉瘘
胸腔出口综合征	小鱼际击锤综合征	肿瘤
肢体动脉粥样硬化（罕见）	**血液系统病变**	肾衰竭
药物和毒素	冷球蛋白血症和冷纤原血症	偏头痛或血管性头痛
β 肾上腺素能受体阻滞剂	冷凝素病	类癌综合征
麦角胺制剂	骨髓增生病	嗜铬细胞瘤
麦角制剂	高黏度综合征	微小病毒 B19
美西麦角		幽门螺杆菌

表 77-3

原发性和继发性 RAYNAUD 现象的区别

特征	原发性	继发性
相关疾病	无	有
起病年龄	较小(<30岁)	较大(>30岁)
甲皱襞毛细血管	正常	大而迂曲,有"退出"征
自体抗体	阴性或低度	常有
内皮细胞活化	有	有
内皮损害	无	常有
结构性封闭	无	有
指(趾)坏疽	罕见,只限浅层	常见
α_2 肾上腺素能受体活力	高	高
降钙素基因相关肽	低	低

由 Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Lancet, 2001, 357: 2042-2048.

动脉远端发生动脉瘤或假性动脉瘤的动作。动脉瘤内血栓可能栓入手指,或使尺动脉远端闭塞。

发生机制

Raynaud 现象初起时为指(趾)因动脉剧烈收缩或痉挛而发白。此时指(趾)动脉内血流完全停止,患指(趾)常感麻木。以后随着动脉收缩程度减轻,毛细血管后小静脉收缩,毛细血管和静脉中血液脱氧而出现青紫。复温后,血流大为增加,出现反应性充血(红色)。可能引起血管痉挛的因素如内皮依赖性血管调节失常,发生在突触后 α_2 受体特定水平的交感神经系统活力异常,血小板活化异常等。

临床表现

Raynaud 现象包括苍白(彩页4图77-2)、青紫和反应性充血。4%~65%病人皆有以上三相颜色改变。受寒是典型诱发因素,但有些病人情绪激动亦可引起或使之加剧。血管痉挛性发作一般只见于手指,但血管痉挛亦可见于趾、鼻、耳、唇和其他部位。

原发性 Raynaud 病时,非发作期体检正常。但继发于硬皮病、CREST 综合征及血栓闭塞性脉管炎时,则指尖可有凹陷或溃疡。体检时如发现 Allen 试验异常,即为固定性动脉阻塞。

诊断

根据病人对发作的描述,诊断 Raynaud 现象应无困难。但持续青紫及持续性充血,则一般提示除 Raynaud 现象外,尚有其他某种情况。Raynaud 病时,血管痉挛性发作是由于受寒或情绪激动引起的,两侧肢体皆可受累,而无坏疽发生,多方搜索仍无迹象提示其血管痉挛发作系内在系统性疾病所致(表 77-3)。

分析系统性疾病,血清学检查应包括全血细胞计数、多相血清学分析、尿检、血沉(Westergren 法)、C 反应蛋白、抗核抗体、可提取核抗原、抗 DNA、冷球蛋白、补体、抗着丝点抗体(anticentromere antibodies)、SCL70 硬皮病抗体等。此外,还可作甲襞毛细血管显微镜检查(nail-fold capillaroscopy),以协助 CREST 综合征的确诊,对症状不明显的硬皮病,亦有助益。甲皱襞毛细血管镜检查(capillaroscopy)异常,即可证明非 Raynaud 病。

非介入性血管检查(脉搏容量描记),能确定指(趾)动脉闭塞病变程度(固定性缺血),预测指(趾)缺血性溃疡能否愈合。动脉造影则不作常规推荐。

治疗

轻度血管痉挛性发作病人,一般只需对病人说明此病的良性经过,告以预防发作的方法即可,无烦更事治疗。患者应注意减少受寒程度,衣着保暖不仅针对肢体,要使全身都感到温暖。患者应戒烟,因为烟碱能使血管剧烈收缩。β 受体阻滞剂可使 Raynaud 现象更为加剧。手部保暖,连指手套①比分指手套(gloves)保暖性能更好。手足保暖器材(电池或化学用品)亦有助益。调适技术(conditioning techniques)或生物反馈,有时亦有助于控制血管痉挛性发作。

Buerger 现象发作不多的病人,短效钙通道阻滞剂如硝苯地平(nifedipine)可能有助,即在行将遇寒前 0.5~1 小时,口服本品 10~20 mg。血管痉挛发作较多的病人,可用缓释型制剂如硝苯地平(每日

①mittens,指拇指分开、其他四指在一起的手套。

30～90mg)、氨氯地平(amlodipine)(每日2.5～10mg)等。α_1肾上腺素能受体阻滞剂如哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin),亦能使血管痉挛的发作次数减少,程度减轻,时间缩短。

硝酸甘油可供局部应用,前列环素(prostacyclin)则可供静脉注射。血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利(captopril),无对照试验证明有些功效,但其他扩血管剂如烟碱(niacin)和罂粟碱(papavarine)则皆无效。有几项报道提示选择性5-羟色胺重摄抑制剂如氟西汀(fluoxetin)有效。还有一些报道提示西洛他唑(cilostazol)能促使有继发性Raynaud现象者的溃疡愈合。

交感神经切除术(sympathectomy)可能收到短期效果,有效率约50%,但6个月至2年后,血管痉挛仍可复发。有些病情严重的病人,以指(趾)交感神经切除治疗成功。

预后

Buerger病预后殊佳,未闻与此症有关的死亡事件。如一份包括307例原发性Buerger病的长期研究指出:38%病情稳定,36%改善,16%恶化,10%病情消失。继发性Buerger现象的预后,视其原发病因而定。

冻疮

英文"pernio"源出拉丁,意为冻疮,与英语"frostbite"(冻伤)相当;古英语中"chilblains"为同义语,亦指冻疮①。冻疮是皮肤对寒冷作出的异常反应,为局限性炎症性皮肤损害。战争时期,北欧妇女约50%发生冻疮。现已不常见,但在气候温和而潮湿的西北欧和美国北部,仍可见到。

易感者遭受寒冷,即可发生冻疮。病理改变包括真皮乳头层水肿、以真皮小动脉和小静脉周围淋巴细胞浸润为特征的血管炎、血管壁增厚及水肿、脂肪坏死、慢性炎症反应及巨细胞形成等。

冻疮最常见于15～30岁青年妇女,但老人与儿童亦可发生。急性冻疮可在受寒12～24小时后发生,伴有剧痒及烧灼感。损害可变为浅黄或浅褐色,并可有鳞片剥脱。冻疮常为自限性,但亦可成为复发性损害。体检及非介入性血管实验检查时,动脉循环情况皆属正常。反复受寒则可发生慢性冻疮,损害持续存在,以后发生瘢痕化和萎缩。这类损害的特点是秋冬出现,入春或初夏时消失。晚期病例季节性变化可能已不复有,而以血管的慢性闭塞性病变出现。

典型病例为足趾出现紫或黄褐色水疱及浅表溃疡,伴有刺痒及烧灼感。秋冬开始出现,每年春季即可消失。冻疮的鉴别诊断需包括复发性、红斑结节性和溃疡性损害,如硬红斑(erythema induratum)、结节性血管炎(nodular vasculitis)、结节性红斑(erythema nodosum)、冷性脂膜炎(cold panniculitis)等。冻疮的皮肤损害可能很像动脉硬化性栓塞(见前文),因此有时需做动脉造影。

预防是最好的治疗方式。尽量减少遭受寒冷袭击。随机试验表明:硝苯地平能减轻疼痛,促进愈合。刺痒剧烈者,可局部应用止痒剂。

肢端紫绀

肢端紫绀(acrocyanosis)即指(趾)的持久性蓝或青紫色改变,最常发生在手,遇冷加剧,复暖则可改善。此症原发型概属良性,故主要为碍及观瞻问题,但亦可见于结缔组织病和血栓闭塞性脉管炎,中枢性紫绀时亦可伴有此症。确切发病机制仍未尽悉,可能为皮肤动脉与小动脉痉挛及毛细血管后小静脉的代偿性扩张。

溃疡及组织丧失皆罕见,总的预后甚佳。应劝告患者注意肢体保暖。药物治疗如α肾上腺素能受体阻滞剂、钙通道阻滞剂等可能有助。

冻伤

冻伤(frostbite)是组织遭遇寒冷而发生的冻僵。在潮湿、强风和高海拔等情况下,高于凝固温度亦可发生。

人体对寒冷的反应,旨在保持体内核心温度,也为保持机体生机。交感神经兴奋和儿茶酚胺释出,可

①此处原文为"cold sore",作"冻疮",字面不错,但此术语实际上多指"唇疱疹"即单纯疱疹,因常在感冒(cold)后出现故名。
——译者

使末梢血管收缩,减少热量丧失。而肌肉活动如战栗(shivering)则有利于保持或增加体热。但战栗时热量来自糖原,由于糖原匮乏,故其产热不能持续数小时以上。肢体还可受到"血管波动反应"(hunting reaction)的保护,即周期为5~10分钟的血管不规则交替舒缩反应,使肢体免于持续性血管过度收缩之害,而使体内热量丧失减至最低度。但如机体遭遇的严寒,其强度和持续时间已危及内部温度,此机制即归无效。因为核心体温(深部温度)(core temperature)破坏对机体的危害性,更甚于末梢血管收缩,故保持核心体温放在比肢体保温更优先的地位,血管波动反应即为更强烈的血管持续收缩所取代,因此由于结冰、细胞脱水和微血管内血栓形成等机制,冻伤更为加重。

遭遇寒冷后,很快即感疼痛逐渐转为麻木,由于血管剧烈收缩,受冻部位变白(彩页4图77-3)。保暖或解冻后,循环恢复,患处出现充血。解冻后数小时内,可先出现水肿,持续数日至数周不等。冻伤最初24小时内即可出现水疱,1~2周内吸收,所遗黑痂(black eschar),则可经久不去(彩页5图77-4)。交感神经系统功能活跃表现为多汗和烧灼感。

受害者70%皆有慢性后遗症,如寒冷过敏,疼痛,感觉失常等,有如反射性交感性营养障碍。特别严重的病人,可能发生冻伤性关节炎。

确定冻伤深度甚为重要,确定组织是否仍有生机,但在临床初次检查时,情况未必明朗,数周或数月后,一般即可分界明晰,坏死组织则趋脱落。

治疗

轻型冻伤除每日旋涡水浴(whirlpool baths)和卧床休息外,无需更多治疗。但深度冻伤则应作内科急症处理,因为及早进行内科治疗,能减少以后组织丧失量。解冻虽是治疗核心,但如病人尚有遭遇寒冷袭击的可能,即不应贸然施行,因为解冻组织再次冷冻,组织损害更为严重。以冻僵的肢体步行,损伤度远低于解冻的肢体。

转移到医疗单位后,冻伤处应以40℃~42℃(104℉~108℉)温水迅速复温,温浴15~30分钟,至达完全解冻。解冻后如重现正常皮色,即表明血流又得重新建立。但解冻常为一相当痛苦的过程,可能需用麻醉剂。

解冻后,患肢仍应以35℃~37℃(95℉~99℉)无菌溶液作旋涡水浴,每日清洁2次。注意防止继发感染,如有,应予治疗。破伤风预防应不可少。冻伤治疗规范应包括对清洁水疱的清创,局部应用芦荟(aloe vera),口服布洛芬(ibuprofen),每日水疗等内容,收效殊佳。这里有一条重要原则,即不要急于清创及截肢,只能到发生感染性坏疽或弥漫性脓毒症时,才需采取这样的断然措施。

红斑性肢痛病

顾名思义,红斑性肢痛病(erythromelalgia)是指肢体发红、疼痛。可分为原发和特发性两类,又有家族和非家族性之分。继发型伴发于其他疾病,最常见的是骨髓增生性疾患如真性红细胞增多症(polycythemia vera)和特发性血小板增多症(essential thrombocythemia)等。其他与继发性红斑肢痛有关的疾病有高血压、糖尿病、类风湿性关节炎、痛风、脊髓病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、皮肤血管炎、病毒感染等;亦可由于药物治疗的影响,可能涉及的药物如硝苯地平、尼卡地平(nicardipine)、维拉帕米(verapamil)、溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)等。组织学表现不一,可能正常,亦可能发现动脉闭塞,血栓形成。

红斑肢痛病的临床三联症候是患肢的红斑、灼痛和温度增高。足(特别是足底)受累比手常见。原发型红斑肢痛病时,末梢动脉搏动一般正常,继发型则可不一。症状可因"发作"而出现,持续数分钟至数小时,偶达数日,皆以温暖环境而激起。运动和低垂位常使症状加剧。患者为求缓解而常将患肢置于较冷环境,如浸泡于凉水中,在清凉的地板上赤足行走,甚至在冬季亦开动降温空调。

肢体疼痛发红的其他病因还有反射性交感性营养障碍,末梢动脉硬化病(第76章),血栓闭塞性脉管炎(Buerger病)等。红斑肢痛可先于骨髓增生性征象之前数年出现,故30岁以上病人应定期以血细胞计数进行监护。

红斑性肢痛病的治疗常甚棘手。继发性红斑性肢痛症应治疗其内在病因,如真性红细胞增多时放血,血小板增多者使血小板恢复正常等,症状可望缓

解。阿司匹林是目前最有效药物,特别是对骨髓增生性疾患所致红斑性肢痛症。其他治疗如美西麦角(methysergide)、麻黄碱、非类固醇抗炎药、酚苄明(phenoxybenzamine)、硝酸甘油、硝普钠、皮质类固醇、交感神经切除术等。

腘动脉挤压综合征

腘动脉挤压综合征(popliteal artery entrapment syndrome)是由于先天性解剖异常即异常肌肉或条带对腘动脉的挤压。最常见的情况是腓肠肌内侧头压迫腘动脉,使之向内偏移。

临床表现是健康的"运动员型"男子,在无过早动脉硬化的情况下,出现典型的跛行症状。如足被动背屈或足底主动强力屈曲时搏动消失,即可提示此症。双相超声可能有助,CT 及 MRI 则可确诊;动脉造影时的典型改变是腘动脉位置内移和狭窄后扩张。可使腘动脉中段闭塞的其他疾病还有囊状外膜病、栓塞性腘动脉瘤以及股浅和腘动脉硬化等。腘动脉挤压综合征的治疗主要是手术。

囊状外膜病

囊状外膜病(cystic adventitial disease)时,动脉壁囊肿中胶液聚集,以后囊肿侵占管腔,引起狭窄或致闭塞。囊肿起于中膜或外膜下层,腘动脉最为常见。囊状外膜病是一种孤立性损害,尚未发现与此有关的系统性病变,确切发病机制尚未明了。

本病以男子为主,男女之比接近 5:1,诊断时平均年龄约 45 岁。最常见的症状是跛行。屈膝可使搏动消失(Ishikawa 征)。但如动脉业已闭塞,搏动即不复有。

脉搏容积描记可见患肢血压下降,波形亦有改变。管周囊状结构可由双相超声窥悉。CT 和 MRI 则能揭示腘区解剖情况。CT 导向针刺抽吸,可以抽吸部分黏滞度极高的胶性液体,但一般难以完全抽尽。动脉已闭塞时,可作导管指引的溶栓疗法,或予手术切除。

肢体的纤维肌性发育不良

纤维肌性发育不良(fibromuscular dysplasia)(特别是中层纤维形成)虽以肾和颈动脉最为常见(第 124 章),但肢体末梢动脉如髂、股浅、腘、胫、锁下、腋、尺、桡动脉等亦可发生。损害可无症状,亦可造成两侧肢体的血压差异,并有感觉异常、跛行、肢体严重缺血之类症状。

动脉造影时的典型"串珠样"(string of beads)现象,实际上是内膜纤维形成的特异征兆。狭窄的平整长条虽是内膜纤维形成的典型表现,但亦可见于 Takayasu 动脉炎(第 75 章)和巨细胞性动脉炎(第 75 章,第 285 章)。

治疗只限已有症状的病人。多数情况下,皆以皮肤穿刺气囊扩张术为首选疗法。

推荐阅读

Begelman SM, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. Curr Opin Rheum, 2000, 12:41 - 47.
肾、颈和末梢动脉纤维肌肉结构不良的分类、临床表现和治疗选项。
Davis JD, O'Fallon WM, Rogers. RS 3rd, Rooke TW. Natural history of erythromelalgia: Presentation and outcome in 168 patients. Arch Dermatol, 2000, 136:406 - 409.
红斑性肢痛病 168 例报道。这是已发表的最大系列病例分析,包括临床表现及其自然病程等资料。
Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). N Engl J Med, 2000, 343:846 - 869.
血栓闭塞性脉管炎的临床表现、发病机制和治疗现状。
Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med, 2002, 347:1001 - 1008.
Raynaud 现象病例报道及文献综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,严丽洁,余益吾 校)

第78章
末梢静脉病

Russell D. Hull

深静脉血栓形成(deep vein thrombosis,DVT)通常是从腓肠肌深静脉开始的。如DVT只限于腓肠静脉,发生有临床意义栓塞的风险不大,但如DVT向近端静脉系统发展,则可能构成严重甚至威胁生命的病变。虽然临床所见重要肺栓子(第94章),大多来自腘及小腿深静脉中血栓,但亦可来自髂或盆腔深静脉、肾静脉、下腔静脉及右心。其次血栓形成亦可涉及腋锁骨下静脉系统;上肢DVT亦可引起肺栓塞。

浅层血栓静脉炎(superficial thrombophlebitis)见于下肢有时是上肢的浅静脉,常伴有静脉曲张(彩页4图78-1)或妊娠,亦可为外伤所诱发。浅层血栓静脉炎亦可与DVT有关,特别是发生在大腿较近端的静脉时。对此如有任何存疑应作DVT的客观试验。

除了需对某些肺栓子进行溶栓疗法外,DVT与肺栓塞的处理基本上是相同的。诊断静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)可能涉及肺与小腿,而防止肺栓塞实际上就是对DVT的预防。

病因和发病机制

VTE常为住院病人的并发症,亦见于离床活动和外观健康的人。肺栓塞(pulmonary embolism)仍然是住院患者最常见的可预防性死亡病因,美国每年死于此症的约15万~20万人。多数病人都是在急性发病后2小时内,治疗未及进行或未及收效时即已病故。现在对多数VTE高风险病人已有有效预防疗法可资选用。

静脉血栓主要成分为纤维蛋白和红细胞,并有含量不一的血小板和白细胞。诱发VTE的因素是静脉血流淤滞、血凝机制活化和血管损害。抗衡这些促血栓形成刺激的保护性机制则包括:(1)循环中抑制剂如抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、α_1-巨球蛋白、α_1-抗胰蛋白酶和活化蛋白C等对活化凝血因子的灭活;(2)网状内皮系统和肝脏对活化凝血因子及可溶性纤维蛋白多聚体复合体(soluble fibrin polymer complexes)的清除;(3)血浆和内皮细胞衍生的纤溶酶对纤维蛋白的溶解以及白细胞对纤维蛋白的消化作用。很多凝血异常和其他一些危险因素(表78-1)都能诱发VTE。

临床表现

静脉血栓形成的临床表现(彩页5图78-2)是疼痛、压痛、肿胀、触及条索、皮色改变、静脉充胀、浅静脉凸显和紫绀等。临床疑有DVT的病人,症状和体征多为非特异性,其中半数以上病人的DVT印象,未能为客观测试所证实。反之,症状和体征相对轻微的

表78-1

静脉血栓形成的诱发因素
手术及非手术性损伤
既往静脉血栓栓塞史
活动受限
恶性病变
心力衰竭
下肢麻痹
年龄(40岁以上)
肥胖
雌激素和口服避孕剂
遗传和获得性疾病
抗凝血酶Ⅲ缺乏
蛋白C或蛋白S缺乏
激活蛋白C抗拒性(因子V Leiden)
凝血酶原突变
高半胱氨酸血症
肝素诱导血小板减少
抗凝脂综合征

表 78-2

87 例(连续选择)临床疑为静脉血栓形成而静脉造影阴性的备选诊断*

诊断	病人(%)
肌肉劳损	24
小腿直接扭伤	10
肢体麻痹者的小腿肿胀	9
淋巴管炎,淋巴管阻塞	7
静脉反流	7
肌肉撕裂	6
Baker 囊肿	5
蜂窝织炎	3
膝内异常	2
不详	26

* 指静脉造影排除静脉血栓形成后作出的诊断。

病人,可能发生广泛静脉血栓形成。

上肢锁骨下、腋和肱静脉 DVT,常为剧烈运动所致,男多于女。其他危险因素如中心静脉插管和既往静脉血栓形成史,但据有限研究,与高凝状态(hypercoagulable states)则关系甚微。一侧肿胀、浅静脉鼓胀、紫绀和腋窝有条索触及,都是常见症候。诊断最好由压迫超声、彩流多普勒影像或上行静脉造影所证实。

90%以上病人的入肺栓子,皆来自小腿近端深静脉(第 94 章)。其他常见来源为深部盆静脉、肾静脉、下腔静脉、右心室、腋静脉等。已被客观证实的小腿近端静脉血栓形成病人中,半数皆有肺栓塞。通常只有部分血栓栓塞和 50% ~70% 由血管造影证实肺栓塞的病人,初次检查时即有小腿深静脉血栓形成发现。肺栓塞的临床意义,决定于栓塞的大小和病人心脏呼吸储备功能。

鉴别诊断

很多情况类似静脉血栓形成(表 78-2)。不经客观检测,往往难以排除静脉血栓形成。经客观检测否定静脉血栓形成的诊断后,常能通过周密随访,找出症状发生的原因。但也有些病人,疼痛、压痛和肿胀原因终未能详。

客观诊断检查

用于静脉血栓形成诊断的客观检测项目有 B 型超声(常带彩色血流多普勒)、阻抗式肢体容积描记

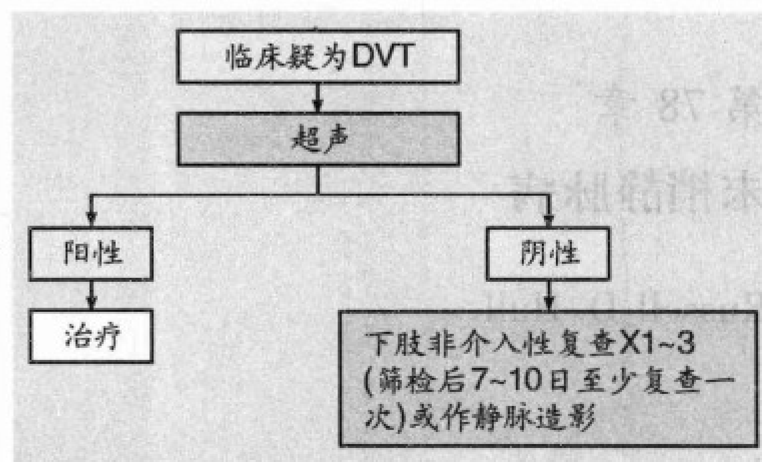


图 78-3 无肺栓塞症候的深静脉血栓形成(DVT)病人诊断程序。

(impedance plethysmography,IPG)和上行性静脉造影(ascending venography)。但对 DVT 的诊断和处理唯一具有证实价值的检测项目是 D-二聚体试验(D-dimer test)。

实时 B 超(最好结合**多普勒测定**)已成为临床疑为 DVT 病人的常规检测项目。前瞻性研究证明:单由静脉可压缩性(vein compressibility)检测近端 DVT,特异性和敏感性即极高(二者皆 >95%)。其他超声条件则不敏感,或无特异性,或二者皆缺。多普勒超声检测小腿腓肠部静脉血栓形成仍嫌敏感性不足;而要发现向近端发展,则需经系列探查。按照目前认定的观念,腓肠部静脉血栓只有向近端静脉发展时才有临床意义,而超声检查揭示此点甚为可靠,故系列超声检查不失为一实用的临床诊断途径。阳性结果对急性近端 DVT 预测意义甚大,应作抗凝处理。反之,系列超声检查阴性的病人虽有症状,不作抗凝治疗亦属稳妥(图 78-3)。

多普勒超声(甚至实时 B 超而无多普勒)已成为检查静脉血栓形成最大众化的非介入性检查项目。但多普勒超声对已作过手术的无症状静脉血栓形成,特异性和敏感性都不高。

静脉造影(venography)虽是诊断 DVT 的"金标准"客观检查法,但其施行和准确分析皆应充分经验。诊断 DVT 的最可靠条件是腔内充盈缺损(filling defect),应能在所有相片和多种方位投照时见到。其他异常如深静脉系统中某一节段不充盈或膝上整个深静脉系统皆不充盈,则可能是技术误差造成的。即使在最佳情况下,可能也无法完成对足背静脉插管,从而使上行性静脉造影无法进行。静脉造影还会引

起疼痛,注射染料时及注射后1~2日皆可感足痛。而且静脉造影结果正常的病人,也会有1%~2%患者因此操作而发生浅表静脉炎甚至DVT。其他较少见并发症还有染料过敏和肾功能减退加剧。因此对静脉造影的风险得失,务须仔细权衡,由于超声检查的推广,现在对有症状病人,静脉造影大多已为超声检查所取代。

D-二聚体(D-dimer)能为多种酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay)迅速测定,胶乳凝集试验(latex agglutination)亦可(可靠性稍低),用于排除可疑VTE,阴性预测意义甚大。如D-二聚体阴性、临床考虑DVT可能性不大,或D-二聚体正常,超声/IPG正常,即足以否定DVT,继续诊断性检查已无必要,抗凝治疗亦无需进行。

D-二聚体试验的主要限制是:疑有静脉血栓形成的病人,常有重要伴随病变或年事已高,这些病人的D-二聚体测试多不正常。由于临床两次测试结果(只需间隔1周复查一次静脉超声)即能可靠排除DVT诊断,因此临床概率考虑与D-二聚体试验的应用已在减少。

对疑为DVT的病人,筛检性压迫超声应为首测项目,如为阳性,应予治疗;筛检性超声阴性的病人,应做1~3次非介入性小腿检测(至少1周后复查一次)。如急需诊断,可作静脉造影。在D-二聚体测试质量可靠的医疗中心,如超声阴性,临床考虑概率不高,则如D-二聚体试验阴性,即无需继续检测及治疗。但是即使超声与D-二聚体试验皆为阴性,临床概率甚高或中等病人,仍须系列非介入性小腿测试或静脉造影以求落实,故D-二聚体测定对这类病人的检查评估意义不大。

上肢DVT诊断可作压迫超声(必要时配合彩流多普勒显像)或静脉造影。很多疑有上肢静脉血栓形成的病人,可资排除诊断的客观检查阴性。上肢DVT常合并肺栓塞,并可成为起始征象,如诊断足以影响治疗,应做肺栓塞的客观测试。浅表性静脉炎病人,如疑有DVT,即应做客观测试,特别是广泛性静脉炎的病人。

静脉血栓形成的预防

不加预防,DVT的发生率自低风险病人的10%以下,至高风险病人的40%~80%;致死性肺栓塞发生率,在进行择期性外科手术病人中为0.1%~0.8%,择期性髋关节置换术病人为2%~3%,而髋关节骨折手术病人则为4%~7%(表78-3)。可使手术后静脉血栓形成风险增加的因素有高龄、癌症、既往VTE史、肥胖、心衰和麻痹等。

预防DVT和由此所致致死性肺栓塞的风险,有两种方法。二级预防是以敏感、客观的方法,对手术后病人进行筛检,以及早发现和处理亚临床性DVT;一级预防DVT则是应用药物或物理方法。在大多数情况下,一级预防都是更为可取的,预防DVT和肺栓塞,比一旦发生并发症时的治疗也更符合成本效益原则。因此通过病例检查和发现来施行的二级预防,应只限于一级预防须予禁忌或相对无效的病例。

最常应用的一级预防措施是小剂量或调控剂量

表78-3

由客观检查评估的静脉血栓形成发生风险

风险分类	腓肠部静脉血栓形成	近端静脉血栓形成	致死性肺栓塞
高风险	40%~80%	10%~30%	1%~5%
下肢大矫形手术			
近期有过DVT或PE史的40岁以上病人的普通泌尿外科手术			
癌症病人的广泛性盆腔或腹部手术			
中度风险	10%~40%	2%~10%	0.1%~0.8%
40岁以上病人持续30分钟以上的外科手术,口服避孕药的40岁以下病人,急诊剖腹产的35岁以上妇女			
低风险	<10%	<1%	<0.01%
40岁以上病人<30分钟的小手术,别无其他危险因素			
40岁以下病人无并发症手术,别无其他危险因素			

DVT=深静脉血栓形成;PE=肺栓塞。

仿 Clagett GP, Anderson FA, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest, 1995, 108: 312S-333S. 惠允引用。

的普通肝素(unfractionated heparin)、低分子量肝素(LMWH)、口服抗凝剂(至达国际标准化比率即 INR 2.0~3.0)和间断性小腿充气加压(表 78-4)。近来还有特异性抗凝血酶剂如水蛭素(hirudin)和戊糖类药物推出,资料提示后者对髋、膝手术病人的 DVT 预防作用优于 LMWH。其他不很常用药物如阿司匹林等。药物之外加用分级压缩袜或小腿间断性充气加压的联合处置,可能收到累加功效。遗憾的是,虽然预防处置的功效和安全性,已有充分证据足以说明,但是即使在高危病人中,预防措施的应用仍嫌不足。

治疗

VTE 病人的治疗目的是预防死于肺栓塞,预防 VTE 复发和预防静脉炎后综合征的发生。抗凝剂特别是肝素、LMWH 和华法林等,是 DVT 治疗的主要内容。适选病人以溶栓、血栓切除和下腔静脉滤器等法进行治疗亦甚允当。

肝素疗法

普通肝素的抗凝作用,是依托于一种独特的戊糖(pentasaccharide),此物能与 ATⅢ结合,加强 ATⅢ对

表 78-4

为临床涉险情况不同的病人推荐的预防措施

病人类别	预防建议
中度风险	
一般胸、腹、妇科及泌尿科手术病人和内科病人	小剂量普通肝素或 LMWH 出血风险高者可用 IPC
有 DVT 史的孕妇	小剂量肝素或调控量肝素
中至高度风险	
神经外科手术	IPC
高度风险	
择期性髋关节置换	LMWH,华法林,IPC
择期性膝关节置换	LMWH,IPC
髋关节骨折	LMWH,华法林
脊髓损伤及麻痹	LMWH,IPC

有关不同 LMWH 制剂的建议剂量,见表 33-3 及表 78-5。

LMWH = 低分子量肝素;IPC = 小腿间断性充气压迫;DVT = 深静脉血栓形成。

表 78-5

低分子量肝素抗凝实施原则

适应证	实施细则
疑为 VTE	· 取得 aPTT、PT 和 CBC 基础值 · 检查有无肝素疗法禁忌 · 开出影像检查医嘱,考虑给予普通肝素 5000 U IV 或 LMWH
确诊 VTE	· 应用 LMWH(达肝素*,依诺肝素†,那屈肝素‡,亭扎肝素§) · 开始华法林治疗,第 1 日 5 mg,以后每日按 INR 调整剂量 · 第 3~5 日检查血小板计数 · 联合治疗至少 4~5 日后 INR >2.0 时停止 LMWH 治疗 · 华法林抗凝至少 3 月,INR 达 2.5(范围 2.0~3.0)

* 达肝素钠(dalteparin sodium)200 抗 Xa IU/(kg·d)皮下注射,单剂不可超过 18 000 IU。(此法加拿大已获准应用。)

† 依诺肝素钠(enoxaparin sodium)1 mg/kg q12h 皮下注射,或依诺肝素钠 1.5 mg/(kg·d)皮下注射。每日单剂不可超过 180 mg。(此法美国和加拿大都已获准应用。)

‡ 那屈肝素钙(nadroparin calcium)86 抗 Xa IU/kg 皮下注射 10 日(此法加拿大已获准应用)或那屈肝素钙$_{171}$ 抗 Xa IU/kg 每日皮下注射;单剂不可超过 17 100 IU。

§ 亭扎肝素钠(tinzaparin sodium)175 抗 Xa IU/(kg·d)每日皮下注射。(此法美、加皆已获准应用。)

VTE = 静脉血栓栓塞;aPTT = 活化部分凝血激酶时间;PT = 凝血酶原时间;CBC = 全血细胞计数;IV = 静脉注射;LMWH = 低分子量肝素;INR = 国际标准化比率。

仿 Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest, 2001, 119: 1765-1935.

凝血酶和活化 X(Xa)因子的抑制(第 33 章)。所有肝素分子,无论分子量高低,约 1/3 有独特的戊糖序列;肝素分子对 ATⅢ的高亲和性,即源于此物。此外,肝素还能促使辅助因子Ⅱ对凝血酶的灭活,此作用与 ATⅢ是无关的。

肝素还能使组织因子途径抑制剂释出增多;与多种血浆和血小板蛋白、内皮细胞以及白细胞等结合;并能使血管通透性(permeability)增加。常规剂量肝素引起的抗凝反应,个体差异甚大,因此应以活化部分凝血激酶时间(aPTT)或肝素水平,对肝素的抗凝效应进行监测,以根据病人具体反应,调控剂量。

低分子量肝素

规范肝素是多分散物(polydispersed),平均分子量 10~16 kd。低分子量肝素(LMWH)的平均分子量则为 4~5 kd(第 33 章)。

现有商品供应的 LMWH 是以不同方式制作的

(如硝酸、碱、酶多聚化等),临床及药学作用不一。这些差异有何临床意义仍待阐明,但各种 LMWH 的剂量则已做经验性界定。

与普通肝素比较,LMWH 皮下注射时生物利用度(bioavailability)较高,抗凝效应持续时间较长(可以每日用药1或2次),又因 LMWH 的抗凝效应与体重高度相关,故可采用固定剂量。LMWH 无需进行实验室监测,实际上,抗 Xa 作用与出血或复发性血栓形成未见有何相关性。已有3种 LMWH 和一种类肝素①在美国获准上市,加拿大有4种 LMWH 获准用于临床。

建议方案

综合大量临床研究资料,皮下注射无监测 LMWH 治疗近端 DVT,发生重大出血和死亡事件皆较普通肝素为少。●而且 LMWH 主要在门诊应用,其疗效和安全性都与住院病人静脉注射普通肝素相同。●还可同时开始口服华法林。LMWH 皮下注射持续5~6日,连续2日 INR 达治疗水平(INR >2.0)即可停药(表78-5)。

VTE 抗凝治疗的另一方案是肝素持续静脉注射与华法林口服联合疗法,二者同时开始。肝素起始静注持续时间,建议5日。以下情况例外:必须立即接受内科或外科干预的病人,(如需溶栓治疗或安置下腔静脉滤器),以及出血风险甚大的病人。肝素应持续用到 INR 连续2日到达治疗范围(2~3)。

肝素治疗效果,有赖于在治疗最初24小时内到达关键性肝素治疗水平,即 aPTT 达到对照均值的1.5倍或 aPTT 正常值的上限,这样的 aPTT 相当于以硫酸鱼精蛋白滴定法测定的肝素血水平0.2~0.4 U/mL,或以酰胺分解法(amidolytic assay)测定的0.3~0.6 IU/mL。由于 aPTT 和以不同试剂测得的肝素血水平,都有很大差异,甚至同一试剂的不同批号,测试结果亦不尽同,因此每家实验室都应确定自己的最低治疗水平。虽然亚治疗水平的 aPTT 与血栓栓塞症复发高度相关,但超治疗水平的 aPTT 与出血(aPTT 比 >2.5)关系如何,则仍待澄清。实际上,肝素治疗时出血发生与否,与内在临床危险因素的关系比 aPTT 超逾治疗范围更为密切。为防止肝素剂量过大及不足的弊端,应根据病人体重规范用药(表78-6)。

表 78-6

肝素静注疗法起始以体重为基准的计算法

aPTT	剂量(IU/kg)
始量	剂团量80,以后18/h
<35秒(<1.2×)*	剂团量80,以后4/h
35~45秒(1.2~1.5×)	剂团量40,以后2/h
46~70秒(1.5~2.3×)	不变
71~90秒(2.3~3.0×)	以2/h 速率减少输注
>90秒(>3.0×)	停止输注1/h,再以3/h 速率减少输注

*括号内是与对照值的比较。

aPTT = 活化部分凝血激酶时间。

仿 Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin during nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. Am Intern Med, 1993, 119:874-881.

肝素治疗的并发症

肝素治疗的主要不良反应是出血、血小板减少和骨质疏松。新近作过手术或受过外伤,伴有其他诱发出血的临床情况如消化性溃疡、隐匿癌症、肝病、其他止血缺陷、年龄65岁以上和性别(女性)等,这些病人应用肝素风险更大。

肝素治疗期间发生出血的处理,应视出血部位和轻重、VTE 复发风险和 aPTT 而定。肝素治疗应暂时或持续停止。近期 VTE 病人应考虑插入下腔静脉滤器。如需立即矫治肝素效应,可用硫酸鱼精蛋白(protamine sulfate)。

肝素诱导的血小板减少,作为肝素治疗并发症早已为人熟知,一般在肝素治疗开始后5~10日内发生。应用普通肝素的病人,约1%~2%血小板计数低于正常范围或为正常范围的50%。这样的轻至中度血小板减少似为肝素对血小板的直接作用,大多无何影响。但接受肝素治疗的病人中,0.1%~0.2%发生一种由 IgG 抗体介导、作用于 PF4 和肝素复合体的免疫性血小板减少,可能伴有动脉或静脉血栓形成,引起严重后果(死亡或截肢)。肝素性血小板减少无论是否伴有血栓形成,都只能由临床情况作出诊断,因为敏感度和特异性最高的测试都不是立等可得的。一旦作出肝素诱导性血小板减少的诊断,任何形式的肝素皆应立即停用。确需继续抗凝的病人可用类肝

①heparinoid,即磺酸酯黏多糖;国内商品名"喜疗妥"。——译者

素达那哌洛(danaparoid)或水蛭素。也可选用华法林,但此药也许等待前面两种药物中的一种用过3~4日,以抑制凝血酶生成后,再为启用为宜。去纤维蛋白原蛇毒制品蝮蛇抗栓酶(Arvin),一度应用极广,但像去血浆法(plasmapharesis)和丙种球蛋白静脉输注法一样,可能也会被其他药物所取代。向下腔静脉插入滤器常有必要。

接受普通肝素治疗,剂量20 000 U/d以上、持续6月以上的病人,有发生骨质疏松的报道。骨矿质脱失可以发展到发生椎体或长骨骨折的地步,而且这种骨质缺陷未必能完全恢复。

硫酸魚精蛋白已证明能使肝素或LMWH治疗期间有过出血的病人,发生临床出血的事件减少。也许是由于对肝素中高分子量成分的中和作用,据信出血主要是这类成分引起的。

溶栓治疗

有些经过挑选的急性巨大静脉血栓形成的病人,如疼痛性蓝肿(蓝色静脉炎)(phlegmasia cerulea dolens),溶栓疗法可能有益。但大多数急性DVT病人的溶栓疗法适应证,仍有争议;多数病人皆可受惠于普通肝素或LMWH治疗。目前的临床随机试验未能就溶栓疗法预防静脉炎后综合征,以改善治疗效果一事,提供确切证据。

血栓切除术

大型髂股血栓形成,特别是有血管功能不佳和溶栓疗法须予禁忌的病人,推荐血栓切除术治疗。但手术后血栓形成仍常复发,因此这种手术疗法在多数医疗中心里,已处于声名狼藉的境地。超声检查时发现自由飘浮的血栓,是急症血栓切除术的另一指征。但是近来的临床研究指出有自由飘浮血栓的病人,与近端静脉血栓形成但未自由飘浮的病人,结果并无差异。因此治疗仍应侧重充分抗凝。

下腔静脉阻断

下腔静脉安置滤器治疗DVT的主要指征是急性VTE和绝对禁忌抗凝治疗,以及极少数抗凝治疗期间仍有客观证实的复发性VTE发生的病例。风险极高的病人,如肺心病患者以及曾有血栓栓塞史又因髋臼骨折或有癌症而处于高风险状态的病人,可以考虑预防性安装。作过肺栓子切除术的病人,无论是手术还是经皮插管切除的,皆应安装下腔静脉滤器。

近来对接受和未接受下腔静脉滤器病例所做随机治疗试验发现:两年中两组病例的死亡率和大出血率皆无差异,提示如病人能接受适当抗凝治疗,阻断下腔静脉似无必要。由于下腔静脉安置滤器后,DVT复发率增高,故接受此处置的病人,可能需进行长期抗凝。

上肢深静脉血栓形成

上肢DVT的治疗与近端静脉血栓形成相同,即LMWH或肝素继以华法林治疗至少3月。近期发生的上肢DVT,虽以溶栓药物治疗,但临床试验并未证明此举能使远期后遗症的发生减少。少数胸腔出口综合征(thoracic outlet syndrome)患者,则可受惠于手术治疗。

浅表血栓静脉炎的治疗

如未伴有DVT,浅表血栓静脉炎的治疗通常只限于镇痛剂解除症状和患肢休息。但大隐静脉大段受累的浅表血栓静脉炎不在此限,特别是发生在膝上节段时。这些病人应以LMWH或肝素治疗,是否配合抗凝剂口服酌定,或作浅表静脉结扎。伴有DVT的,肝素和华法林常规治疗至少3月。

口服抗凝剂治疗

口服抗凝剂首选香豆素衍生物(coumarin derivatives)(主要为华法林),抗凝作用是由于抑制Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等因子的维生素K依赖性γ-羧化,其结果是这些凝血蛋白虽能由免疫学方法检测到它们的合成,但生物学上已是灭活形式。华法林也能抑制蛋白C和蛋白S的维生素K依赖性γ-羧化过程。因此维生素K拮抗剂如华法林产生一种奇怪的生化悖象(biochemical paradox):既因抑制前凝血物质(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等因子)而有抗凝作用,又因影响天然凝血抑制物(蛋白C和S)

的合成而潜含促血栓形成作用。血栓形成性病变时如启用华法林,应与肝素重合4~5日。

华法林的抗凝作用发生滞后,要等正常凝血因子已由循环清除之后才能显效,用药36~72小时后,始达峰效。华法林治疗最初数日,凝血酶原时间主要反映Ⅶ因子的抑制,此因子半衰期是5~7小时。治疗开始后Ⅱ、Ⅸ、Ⅹ因子约经1周才能到达平衡水平。启用华法林,最好由每日小剂量(如5.0~10 mg)开始。

华法林的剂量-效应关系个体差异至大,故需精心监控剂量,以防过量或不足。很多药物都与华法林有相互作用,因此必须告诫患者:添用任何新药,皆需医师认可。

实验室监测与治疗范围

最常用于测定华法林效应的检测项目是一期凝血酶原时间。此试验对Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子活力减低固甚敏感,但对Ⅸ因子活力减低则否,INR是以世界卫生组织(WHO)参照凝血激酶测试给定样本得到的凝血酶原时间比。

华法林最初2日的起始量为5.0~10.0 mg/d。此后即根据INR调整每日剂量。华法林治疗开始4~5日后,如INR延长到建议的治疗范围(INR 2.0~3.0),即可停用肝素。有些人对华法林代谢快,有些人代谢慢,因此厘定正确剂量必须因人制宜,多做INR测定,及时调整。即使抗凝效果和华法林剂量皆已稳定,在整个华法林治疗期间仍应定期监测INR(每2~4周一次)。如遇华法林作用可能产生不可预测性影响的情况(如同时给予的药物治疗),就应频为监测INR,以减少因抗凝作用控制不良而发生并发症的风险。

表 78-7

抗血栓形成疗程*

3~6月	· 首发事件为可逆性† 或有时限性的危险因素(患者可能潜含因子V Leiden或凝血酶原20210)
≥6月	· 特发性VTE,首发事件
12月至终生	· 首发事件‡ 见于 · 癌症,直至解决 · 抗心肌磷脂抗体 · 抗凝血酶缺乏 · 复发事件,特发性或血栓形成倾向

*所有建议都可视病人具体情况(病人取向、年龄、共存疾病、复发可能等)而酌为调整。

†可逆性或有时限性的危险因素:手术,外伤,制动,服用雌激素等。

‡首发事件见于纯合子因子V Leiden、同型半胱氨酸血症、蛋白C或S缺乏、多发性血栓形成倾向和由可逆性危险因素所致复发事件时,正确疗程尚未尽悉。

VTE=静脉血栓栓塞。

仿 Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest, 2001, 119: 1765-1935.

长期治疗

DVT或肺栓塞确诊无误的病例,应长期抗凝以防再发。对此华法林极为有效,对多数病例皆属首选。近端静脉(腘、股、髂静脉)血栓形成的病人,华法林长期治疗可使能由客观证实的VTE复发率由47%减至2%。●华法林用至INR 2.0~3.0,即可使出血风险大为减低(由24%减至4%),与剂量更大时的疗效相比并不逊色。●

初发VTE病人,华法林治疗皆应持续3~6月,疗程过短,VTE复发增多。●持续性危险因素有解除可能(如长期卧床休息)的病人,治疗亦应至少持续3个月,或直至危险因素解除后。复发性VTE和有发生VTE持续危险因素的病人,华法林治疗应坚持6个月以上。复发性VTE病人最佳疗程如何确定,仍在临床试验中,目前认为,初次复发病人,口服抗凝疗法至少应达12个月,复发不止一次的病人,则应无限期坚持服药(表78-7)。

特发性DVT的处置对临床医师是一个很富挑战性的问题。长期口服抗凝疗法的临床效益,停药后即不复有。治疗不当会带来出血风险,如何使口服疗法更为安全,现正试验评估中。

复发性静脉血栓形成

诊断复发性DVT不是很可靠的,特别是没有既往检查资料可供复习时。大多数病人的超声改变都能持续存在12个月以上,约30%病人的IPG改变可以保持3个月,如果这些测试都已阴转,后又转为阳性,并有复发症状,或在同一或对侧下肢又有新缺陷出现,则诊断是十分明确的。同样,静脉造影复查时腔内发现新充盈缺损,即可诊断;通气-灌注肺扫描时发现新缺损,亦有助于肺栓塞的诊断。D-二聚体测定正常则可除外复发性静脉血栓形成。

A 级论证文献

❶Turpie AG, Batter KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: A meta-analysis of randomized double-blind studies. Arch Intern Med, 2002, 162: 1833 - 1840.
冯达肝素与依诺肝素预防大型矫形手术病人静脉血栓栓塞症的随机双盲对比试验的荟萃分析。
❷Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest, 2001, 119: 1765 - 1935.
静脉血栓栓塞症的抗血栓形成疗法。
❸Geerts WH, Heit JA, Clagget GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest, 2001, 119: 132S - 175S.
静脉血栓栓塞的预防。

推荐阅读

Joffe HV, Goldhaber SZ. Upper extremity deep vein thrombosis. Circulation, 2003, 106: 1874 - 1880.
有关上肢静脉血栓形成诊断失误或延迟原因的评述。
The diagnostic approach in acute venous thromboembolism. Official statement of the American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160: 1043 - 1066.
美国胸科学会就急性静脉血栓栓塞症时诊断方法的应用发表的权威意见。

（王贵才，郭聚甫译；曾汉英，严丽洁，余益吾 校）

第79章
心脏肿瘤、创伤和系统性疾病

Joshua Wynne

心脏肿瘤

心脏对原发性恶性损害的发生虽有抵抗性,但却是转移瘤的常见侵害部位。大多数原发性心脏肿瘤都是良性的,继发瘤则皆为恶性(图79-1)。据非选择性尸检统计,心脏原发性肿瘤约每2000~4000人中可见1例,但转移瘤则可见于20%癌症患者。心脏肿瘤常发现较晚,因为很少会怀疑到这种可能,实际上常规非介入性检查技术如超声心动图、计算机断层摄影(CT)及磁共振成像(MRI)等,即常能检出。心脏肿瘤病人的临床表现,主要决定于肿瘤所在部位和大小,而不是肿瘤的细胞学特征。心腔内肿瘤主要侵害心瓣膜,引起瓣膜功能失常(阻塞及反流)。心肌内肿瘤临床可能静寂无闻,亦可引起心律失常及心脏传导阻滞。心包内肿瘤一般是压迫心腔时才会显现,一般都是由于积液所致压塞作用(tamponade),缩窄亦偶有之。反之,肿瘤类型则是决定处理和预后的最直接因素。心腔肿瘤常累及心瓣膜,引起梗阻和反流。心肌(内)肿瘤临床可能静寂无闻,也可能引起心律失常及心脏传导阻滞。心包(内)肿瘤一般是在压迫心腔时彰显的,通常是由渗漏造成压塞(tamponade)。偶亦造成缩窄。

成人最常见的心脏肿瘤是黏液瘤(myxoma),儿童则以横纹肌瘤(rhabdomyomas)为主。其他肿瘤如纤维瘤(fibromas)、脂肪瘤(lipomas)和纤维弹性组织瘤(fibroelastomas)等。原发性恶性肿瘤仅偶见,一般都是肉瘤(sarcoma)。心脏的继发肿瘤比原发肿瘤常见得多,以肺和乳腺癌为主,这也反映它们在总体上相对为多。在所有心脏肿瘤病例中,约占半数以上。淋巴瘤、食管癌、白血病和黑色素瘤(melanoma)等,亦常累及心脏,一般都是通过血源或淋巴蔓延的。

心包内肿瘤

肿瘤侵害心脏,以胸腔肿瘤的接触蔓延和直接扩散最为常见,心包亦常被累及。肺和乳腺癌症主要就是以此方式侵入心脏的,由于它们相对为多,因此心包受累成为心脏继发瘤的最常见征象,并常伴有心包积液和压塞。由于肿瘤侵袭常越过心包腔而到达心肌,因此取得长期治疗功效的希望往往是很渺茫的。虽然如此,心包穿刺抽液(常在超声心动图指引下进行)、气囊心包切开术(balloon pericardiotomy)、手术引流和有限心包切除术(limited pericardiectomy)("心包开窗",pericardial window)等,常能收到挽救生命的短期和中期姑息性效果。即使是极度虚弱的病人,亦可受惠于剑突下心包切除术,这是一种很快即能完成、死亡率很低的手术操作,能收到短期姑息效果。

心腔内肿瘤

最常见的腔内肿瘤是黏液瘤,这是起源于心内膜的一种良性息肉样肿瘤,通常皆在左心房内,附着在房间隔上。有时亦可见于右房,偶亦见于心室。黏液瘤最常见于30~60岁妇女,常为一孤立性病变。有时则为家族性,或与其他系统性病变(如皮肤色素性损害和非心脏肿瘤)偕发。虽然黏液瘤小时未必会有明显临床表现,但可因肿瘤栓塞、二尖瓣阻塞和发热、不适、关节痛等体质性症状而出现于临床。左房黏液瘤可在舒张期进入二尖瓣口,阻碍血流由左房进入左室,从而类似风湿性二尖瓣狭窄。甚至体检时亦可发生误导,肿瘤"叶落"音(tumor "plop")宛如开放性拍击音(opening snap),而舒张期隆隆样杂音则与风湿性心脏病时的杂音相似。

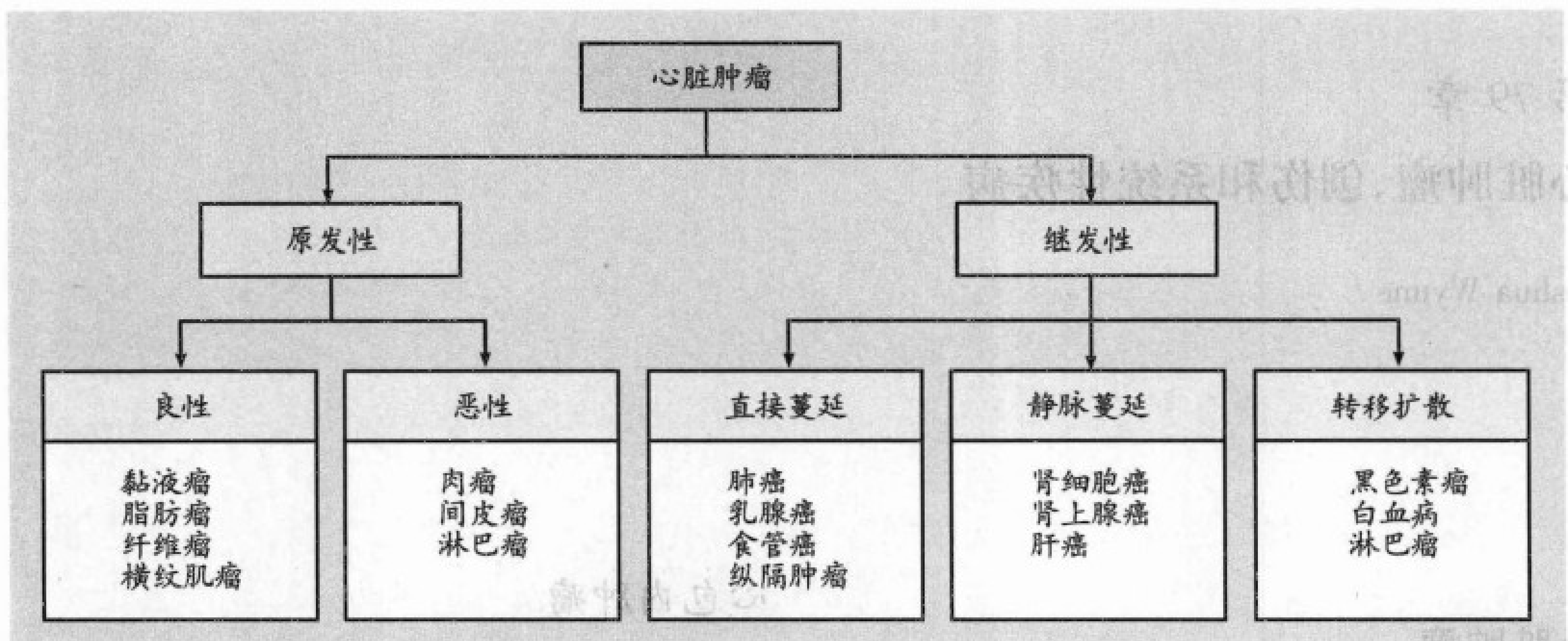


图 79-1 心脏最常见原发和继发肿瘤的分类(仿 Salcedo EE, Cohen GI, White RD, Davison MG. Cardiac tumors: Diagnosis and Management. Curr Probl Cardiol, 1992, 17:73 - 137.)

如疑为此瘤,超声心动图(常由食管描记)当能确诊;多数黏液瘤都是由于发生栓塞或瓣膜功能失常而作超声心动图检查的(第 51 章)。诊断一旦成立,即可手术切除,可获治愈,手术风险一般甚低。但黏液瘤可能不止一个,又有复发性,因此即使手术切除成功,仍应继续监护。

其他腔内肿瘤都不常见。乳头状纤维弹性组织瘤是由心瓣膜(常为二尖瓣)长出的叶状赘生物,通常都是超声检查时意外发现的。因系统性或冠脉栓塞而发生症状,一般皆能手术切除。血管肉瘤男多于女,且好发于心包及右房,可在此引起梗阻及充血性右心衰竭。肾细胞癌可以一种独特方式,侵害心脏,即向下腔静脉扩散,从而累及右心房腔;肾上腺和肝癌有时亦可循此道累及心脏。

心肌肿瘤

位居心肌内的心脏肿瘤是最少见的,临床可能寂静无闻,亦可引起心律失常,或向心腔突出而引起梗阻性症状。脂肪瘤是有包囊的心脏良性原发瘤,临床常无症候。各种肉瘤如血管肉瘤(angiosarcomas)、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcomas)、纤维肉瘤(fibrosarcomas)等,常对心脏侵害甚广,并向心腔突出,蔓延进入心包腔。目前对这些肿瘤尚无治疗良策,但也有少数病例作过心脏移植。

心脏创伤

心脏损害亦可来自创伤,如贯通及非贯通性损伤。贯通伤常为枪弹或刺伤所致,而减速伤(deceleration injuries)则为汽车事故所致,也是心脏非贯通伤的最常见原因。两型损伤的伤者,送达医院前常已死亡,一般皆死于心包积血和压塞或大出血。

非贯通伤

钝性损伤的最常见形式是心脏挫伤,驾车时多为驾驶盘对胸壁的撞击所伤。如有新发心电图改变或心律失常出现,挫伤诊断自属昭然若揭,但对典型胸部创伤病人来说,诊断常较困难。这类病例如超声心动图或核素心室造影时,左室壁出现新的局部运动异常,应有助于诊断的成立。心脏生物标记物如肌钙蛋白 1(troponin 1)测定时疑为心肌挫伤的诊断和预后作用不大,但生物标记物测定和心电图正常也能提示心脏损伤或并发症风险不大。如心肌挫伤,临床其他方面情况仍稳定,则预后良好。钝性损伤时的其他不太常见的病变如外伤性室间隔缺损、心肌破裂及假性动脉瘤形成、冠状动脉损伤及心肌梗死、瓣膜反流、肺动脉破裂等。

钝性外伤的最可怕并发症是降主动脉的外伤性

横断,发生在紧靠动脉韧带的远端。发生减速损伤时,活动度较大的主动脉弓继续向前移动,而降主动脉则因附着于后纵隔而保持固定,由此产生的切力造成该段的横断。除非迅速进行手术修复,患者常归死亡。但主动脉内膜比较局限的撕裂以β肾上腺素能受体阻滞剂或血管内人造管道(endovascular stent grafts)的非手术法处理的也在增多。

贯通伤

最常见的贯通伤是枪弹和刀刺所致,常引起心包积液及压塞,或为放血性大出血(exsanguination),视损伤部位而定。伴随性心脏损害亦非鲜见,如外伤性瓣膜反流、心内分流等,冠状动脉损伤亦偶见。如有危及生命的出血或压塞症候,应立即开胸;伴随性心脏缺损则可留待以后确诊和处理(修复)。刺伤预后比枪伤好;在手术室(而不是在急诊科)保持稳定足以进行手术的病人,预后也较好。

系统性疾病对心脏的侵害

类癌

转移至肝的类癌综合征(carcinoid syndrome)病人(第245章),2/3亦累及心脏,一般皆为心内膜增厚和瘢痕化,三尖瓣及肺动脉瓣亦常受累,发生狭窄和关闭不全(反流)。有时是侵害左心瓣膜、心肌转移和心包积液。左心瓣膜受累见于心腔有分流渠道(卵圆孔未用)时,或为心脏晚期受累的表现。有时还可发生心肌转移和心包积液。这些心内膜改变可能是肿瘤释出5-羟色胺(serotonin)和其他血管活性物质引起的。食欲抑制剂如芬氟拉明(fenfluramine)和芬特明(phentermine)亦可引起形态学表现类似的瓣膜病变。呼吸困难为常见症状,约1/3病人死于右心衰竭。如通过治疗能使肝转移缩小,或以生长抑素同类物(somatostatin analogue)有效阻断5-羟色胺,则系统性症状可能改善,生存时间亦可稍长。选择适当病例做瓣膜(常用生物瓣膜)置换,可使症状明显减轻,但手术死亡率亦达25%以上。老人更高。

癌症治疗的心脏毒性

化疗后心脏毒性反应(第191章)以阿霉素(doxorubicin, Adriamycin)最为常见,包括剂量相关性收缩(和舒张)功能失常,治疗后数月至数年,可致充血性心力衰竭。现在采用的用药方案,比过去用药次数多而剂量小,心脏毒性虽已较前少见,但阿霉素心脏毒性仍难尽免,且预后不良,死亡率甚高。早期发现亚临床性心脏毒性诚非易事,通过核素心室造影或超声心动图监护,由休息或运动时左室射血分数(ejection fraction)的减低,最易发现此中改变。定期进行经皮右室心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy)可能更有预测性,但未广泛应用。某些经过选择的病人,同时应用铁螯合剂右丙亚胺(dexrazoxane),对蒽环素类(anthracyclines)的心脏毒性作用,能提供一定程度的保护。纵隔照射、已有心脏病、年轻或高龄、同时应用其他化疗药物等情况,似能使心脏毒性加剧,特别是紫杉醇(paclitaxel)和曲妥珠单抗(trastuzumab)。后者是HER2生长因子的单克隆抗体,可用于转移性乳腺癌的治疗(第204章)。最好的治疗方法是停止阿霉素治疗,停药后有时即能好转。一旦发生充血性心力衰竭,应用洋地黄、利尿剂和扩血管剂亦常能取得明显对症效果。

环磷酰胺(cyclophosphamide)也能发生心脏毒性,偶可引起致死性出血性心肌坏死。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)输注期间,可能发生心肌缺血和梗死,有些(不是所有)病人应用硝酸盐似有效验。紫杉醇一般只在与其他化疗药物合用时才会产生心脏毒性,但单独应用时,偶亦伴发各种心律失常和心肌传导系统异常;但常无症状。治疗复发性或顽固性早幼粒细胞性白血病(promyelocytic leukemia)的三氧化二砷(砒霜,arsenic trioxide)可使QT间期延长,引起室性心律失常。

由于对心脏屏蔽的改善、剂量分割更为合理和采用多路放射进口(第19章),放射治疗引起的心脏毒性已在减少。虽然如此,放疗后数月或数年发生心脏损害仍时有所闻,最常见的是心包炎症和积液,可发展为慢性缩窄性心包炎。其他病变如冠状动脉过早硬化(常累及冠状动脉口)和心肌纤维化,瓣膜功能失常及传导系统异常亦偶有之。

非细菌性血栓性(消耗性)心内膜炎

各种恶性肿瘤和非肿瘤性病变患者的尸检资料发现,约1%在二尖瓣和主动脉瓣并无内在炎症的情况下,有无菌赘疣样血小板-纤维蛋白块黏附。最常见于产生黏蛋白的腺癌(adenocarcinoma),另亦见于恶性黑色素瘤和各种液状肿瘤。利用超声心动图,约20%癌者能在生前发现。约半数患者有系统性栓塞,脑为常见部位。对此曾有个别罕见案例报道肝素治疗有效,但尚无确切资料可资印证。

内分泌病

糖尿病病人心脏常受累及(第242章),但究竟是一种与糖尿病相关的独特心肌病,还是糖尿病经常伴随的冠心病和高血压所致心脏改变,则仍有争议。**甲状腺功能亢进**(第239章)常引起一种高动力型心血管改变,表现为体循环阻力减低、心排出量增加和左室排空加速。此外还可引起心房颤动和充血性心力衰竭,已有心脏病者更易发生心衰。**甲状腺功能减退**可伴有低血压、心动过缓和心包积液(偶可发展至心包压塞)。由于已有冠心病的黏液水肿病人,开始甲状腺素治疗后心肌缺血常更加剧,故补偿疗法应由极小量开始,缓渐增量。**嗜铬细胞瘤**(第241章)病人中,约50%有儿茶酚胺诱发心肌损害的组织学征象。镜下可见局灶性心肌收缩带坏死、发炎和纤维化,但临床发生充血性心力衰竭者则仅偶见。手术切除肿瘤前,肾上腺素能受体阻滞剂(先用α再用β)治疗高血压及心脏毒性常能收效。

浸润性病变

淀粉样变性(amyloidosis)(第290章)、血色病(hemochromatosis)(第225章)和结节病(sarcoidosis)(第91章)都能引起心肌浸润性病变,造成心肌病(第73章)。治疗仍应侧重系统性病变。

神经肌肉病

Friedreich运动失调常累及心脏,并有对称或非对称性左室肥大,肉眼观察很像肥厚型心肌病。心电图上常有ST段和T波改变。Duchenne肌营养不良(第463章)有一独特形式的心肌坏死,主要累及左室后基底部和附近的乳头肌。超声心动图常清晰可见,心电图右心前导联可见高大R波,肢体和外侧心前导联可见深Q波。肌强直性营养不良(myotonic dystrophy)能引起多种心电图改变,特别是房室传导异常,并有晕厥和猝死之虞。心肌受累则不常见。

胶原血管病

类风湿性关节炎虽常有心脏受累发现,但重大临床症候则鲜有之(第278章)。心内膜、心肌及心包皆可受累,但最常见的征象则是心包炎,心包积液量则不一。一半以上系统性红斑狼疮(第280章)病人和1/3无狼疮病人的抗磷脂综合征病人心瓣膜受累。表现为瓣膜增厚和无菌赘生物,损害虽可能是暂时性的,但却可对1/4病人造成瓣膜关闭不全。虽说一般皆无症状,临床表现静寂,但随着时间的推移,瓣膜异常终将引起明显心血管病变,而使患者死于栓塞、感染性心内膜炎和心衰,可能应进行心瓣膜置换手术。

进行性系统性硬化(progressive systemic sclerosis)(第281章)时,可能发生局灶性心肌坏死和纤维化,最终演化为扩张型心肌病。关节强硬性脊柱炎(ankylosing spondylitis)和相关的血清阴性关节病(Reiter综合征、银屑病性关节炎)可累及近端主动脉根,引起有重要临床意义的主动脉瓣反流。

推荐阅读

Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med, 1999, 340: 858-868.
类癌综述,包括类癌对心脏的影响。
Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc, 1999, 74: 275-284.
有关系统性红斑狼疮时的心脏受累症候的全面评述。
Moller JE, Connolly HM, Ruin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. N Engl J

Med,2003,348:1005－1015.
讨论与类癌心脏病的进展有关的因素,包括5-羟色胺水平及治疗对心脏病进展的影响等内容。
Pinede L,Duhaut P,Loire R. Clincial presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. Medicine (Baltimore),2001,80:159－172.
分析40年中连续收集的112例心房黏液瘤,包括临床和手术资料。
Salim A,Velmahos GC,Jindal A,et al. Clinically significant blunt cardiac trauma:Role of serum troponin levels combined with electrocardiographic findings. J Trauma,2001,50:237－243.
分析连续入选的15例胸部钝性外伤疑有心脏损害的病例,讨论血清肌钙蛋白水平与心电图的诊断意义。

(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,严丽洁,余益吾 校)



第 80 章
心脏移植

Robert C. Bourge

心脏移植(cardiac transplantation)曾被认为是一种实验性技术,现在对经过适当选择的危及生命而无法诊治的心脏病患者,已成为首选治疗方法。但这项手术及其术后处理的发病率和死亡率都很可观,因此只有内在心脏病预后已到相当严重境地的病人,才能做此选择。

充血性心力衰竭的发病率随着年龄的增长而增加,美国每年有50万以上的人陷此困境(第55章),他们中间,很多人都要选择心脏移植来进行治疗。由于心脏移植后的生命质量已大为改善,长期生存者也在增加,基层保健医生和不在心脏移植中心工作的心脏病专家一样,也常参与对这些病人的照料,特别是要与心脏移植医生共同商讨有关问题。此外,还可能要求他们参加对潜在心脏供体的处理与检查。

心脏移植受体

心脏移植和适应证(表 80-1)

依赖静脉内强心支持(inotropic sapport)或机械性支持以及作过机械性心脏置换的病人,是最适于心脏移植的对象。其他适应证如虽经最佳药物治疗,休息时仍为Ⅳ级心衰并有症状(1年存活率<50%),以及虽经最佳药物治疗仍为Ⅲ级心衰的病人(1年存活率30%~70%)(第55章,第56章)。Ⅱ级症状的病人,如其心脏病变(如不能控制的室性心律失常)已对生存起到不利影响,则先事检查以后移植也是有益的。持续性室性心动过速各种治疗包括安置埋藏式电复律除颤器(implantable cardioverter-defibrillator,ICD)(第61章)皆未奏效时,亦应考虑心脏移植。

美国导致心脏移植的最常见心衰病因是缺血性冠心病(coronary heart disease,CHD)。大规模研究大多都证明:CHD所致心衰的死亡率,比非缺血性病因高。

导致心脏移植的次常见疾病是特发性扩张型心肌病(idiopathic dilated cardiomyopathy)(第73章)。由于死亡率高而可能受惠于心脏移植的情况有:(1)运动气体交换应激试验时耗氧峰值<11~14 mL/(kg·min);(2)血浆钠水平减低,特别是积极矫治后依然如此;(3)左和(或)右心室充盈压高(右房或颈静脉压和〈或〉肺毛细血管楔压极高),特别是内科治疗后如此;(4)射血分数极低(<15%~20%,但单独此项无预测意义);(5)复杂室性心律失常;(6)左室腔极大(舒张末最大值>70~75 mm);(7)虽经最大限度内科治疗,仍需反复住院以治疗症状的加剧。其他可能应做心脏移植的次常见心脏病有结节病(特别是只限心脏时)、限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy)、肥厚型心肌病、先天性心脏病(不能作姑息性或矫治性手术的;第65章)和心脏瓣膜病(心脏

表 80-1

心脏移植适应证*
心脏病已难治疗,估计1年死亡率>25%~30%;不做移植的存活率是根据心脏病因、病期长短、血流动力学情况、功能状态和心律失常之有无等综合评估的
主要由于心脏病的限制,生命质量难以接受
能得到社会和经济支持
神经认知功能尚可
无重要心理及病理障碍,不吸毒
从技术角度而言,移植的手术风险可被接受
没有会明显限制移植后存活率或使移植后生命质量明显恶化的伴随病变,如生理年龄已届晚期、伴有预后不良的系统性疾病、不可逆性肺动脉高压,急性肺血栓栓塞症、严重末梢及脑血管病、不可逆性肝和(或)肾疾病、活动性消化性溃疡、活动性憩室炎、糖尿病并有重要终末器官病、高度肥胖、严重骨质疏松、活动性严重感染等

*指拟向心脏移植中心转院时考虑的适应证。

仿 Costanzo MR, Augustine SA, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation (Tables 1 and 2). Circulation, 1995, 92:3593-3612.

手术风险高到难以接受时;第72章)以及个别不能手术的非恶性心脏肿瘤。

心脏移植的检查

内在疾病的检查和死亡风险评估

心脏移植的检查评估,一般应在有经验的心脏移植中心进行,主要涉及内在心脏病的鉴定(如果尚未明确的话),考虑其他可接受(或更合适)治疗方式,检查可能限制移植后存活率或使死亡率增加的伴随疾病,以及为病人(和家属)提供有关移植后医疗安排严密性的教育。全面了解病史和体检,有助于对进一步检测工作的引导。

移植检查包括对可能受体免疫状态的评估。主要是以细胞毒性方法或流式细胞计量法(flow cytometry)进行一系列(或百分率)反应性抗体(PRA)检查,以了解是否已有针对其他(非"自体")人类白细胞抗原的抗体存在。PRA高的病人,移植前血清与可能供体的淋巴细胞交叉反应为阴性;PRA极高的病人,移植可能很难进行。

伴随病变和其他问题的评估

任何同时存在的内科病变,如心功能改善后亦难恢复,应视为移植的相对禁忌证,而活动性严重感染和肿瘤则是两项接近绝对性禁忌证。由于移植后的合作性(顺应性)至关紧要,因此心理状态不稳定和吸毒,应视为重要的相对禁忌证。如有存疑,应请移植医师会商,决定移植是否可行。

进行移植检查期间,了解社会和经济支持情况也是非常重要的。须知开始心脏移植住院和随访所需支付的费用就很惊人,即使未发生移植后并发症,移植后第1年单是医疗费亦需6000~20 000美元。对此多数保险公司和政府医疗保险①虽会帮助支付一些,但病人自负部分可能仍属不菲。移植后病人需要得到的经济支持,应在移植前作出评估,须知由于无力支付医疗费用而造成的不合作,可能危及病人的生命。

病人和家属教育

决定为病人提供心脏移植医疗服务的机构,同时也应承担起为病人医疗提供帮助的责任。作为未来心脏移植受体的病人,应该认识到移植涉及的风险,包括可能发生的并发症,个体差异很大。

受体登记等待

有时病人情况很好,未便列入移植名单(即估计移植风险比继续医疗或手术干预高)。多数病人每隔3~6月即应复查一次,直至:(1)内在心脏问题已获改善或解决(个别病人有此情况);或(2)症状加剧或发生死亡风险,需立即作出移植决定。

美国是由"器官共享联网"(UNOS)及其"地方器官采办组织"(OPS)负责尸体器官的采办与分配。病人在UNOS主持的全国计算机登记表上申请移植。供体器官按供体所在地区(同一OPS内)、ABO血型和身材大小进行分配,有时还要考虑特定免疫学测试问题。器官分配要根据病人登记时间长短和不同地区稍有差异的状况系统。病人主要登记事项是:

UNOS 状况 1a:住院病人,机械性心室辅助≤30日,整个人造心脏,主动脉内气囊,体外膜式氧合器,机械呼吸,大剂量强心药及持续血流动力学监护,或预期生存时间<7日(这些病人应居移植最优先地位)

UNOS 状况 1b:机械性辅助器材植入>30日,持续强心剂输注但剂量不算小(住院或门诊病人)

UNOS 状况 2:所有其他积极登记移植者

UNOS 状况 3:暂时不积极

美国每年约2500人接受心脏移植,但每年新登记申请心脏移植的约3500~4000人,故年末约85%患者仍在等待心脏移植。约10%~30%登记病人获得适当供体前即已死亡。一旦决定登记,继续医疗的目的就是改善和保持病人的功能级别和生活质量,防止内科并发症的发生,以免延误移植甚至使移植无法进行。

心脏供体

一般说来,任何年龄在55~60岁以下、心脏功能适宜的脑死亡病人,都是潜在的心脏供体。虽然已有

①Medicare,美国社保局为65岁以上老人提供的医疗保险。
——译者

《统一解剖捐赠法》颁布，估计美国潜在心脏供体中，也只有10% ~20%捐赠了自己的心脏。这里部分是由于医务工作者未能充分作好脑死亡病人家属的器官捐赠工作。医生应向当地器官采办机构咨询潜在供体情况，以便采取适当措施，争取达成捐赠协议。医生还应鼓励自己的病人成为供体，很多州已把供体情况记录在各人的驾照上。

移植操作

心脏移植病人住院后，应即紧急检查潜匿感染和过去未被发现的其他内科问题。患者应安装心肺转流，时间把握上，要尽量压缩受体转流时间和供体心脏缺血时间（同种移植物在此期间未被灌注）。然后以供体心脏代替受体心脏，在升主动脉、肺动脉和右房或上、下腔静脉上（近来很多中心更愿采用后者）安置好缝线（从而作好“对接”）。同种移植物的心脏，一旦供予氧合血液，一般即能自动开始电活动和收缩，也有在直流电击后开始的。目前，如术前无严重虚弱及伴随病问题，术后护理一般皆按常规进行，约经5 ~7日，即可出院回到当地住所。出院前应对病人说明移植后医疗和应注意事项。

移植后医疗

移植后常规随访

死亡主要由于移植后两项最常见的致死原因：同种移植排异反应（allograft rejection）和感染，发生在移植后最初数日至6 ~8 周。最初4 ~8 周内，每周应作一次心内膜心肌活检，以后逐渐拉长距离。

表 80-2

移植后处理

手术后最初6 ~8 周

接受移植者住在离中心距离适当的住所，通常应有一家属或友人照料和观察
手术后预计5 ~7 日出院
病人每2 周来门诊一次，根据病史和体检，了解感染、排异及移植物功能失常等症候
常规检查（最初6 ~8 周每周一次）：
- 胸片筛检感染
- 心电图检查植入心脏传导系统
- 超声多普勒检查左右心室和瓣膜功能
- 抽血检查肝肾功能
- 监测血清或全血环孢素 A（或藤霉素）水平以调整剂量
- 白细胞、血小板计数和血细胞比容检测硫唑嘌呤（或麦考酚酸）疗效及是否作用过度

鼓励制定长期运动计划和适当营养方案（低脂）
提供有关今后生活方式的改变和应激情况的咨询

手术后2 ~24 个月

每3 个月随访一次，检查评估及常规检验同上

手术24 个月后

每年随访2 次，内容同上，加冠脉造影，必要时冠脉内超声检查或应激超声心动图

预防用药/免疫处理

预防	药物
口咽念珠菌感染（口疮）	每日口服克霉唑或制真菌素直至类固醇剂量大为削减
带状疱疹	如移植前水痘－带状疱疹血清学检查阴性可作免疫处理；所有病人移植后都应口服阿昔洛韦1 年
巨细胞病毒（主要为血清阴性受体接受血清阳性供体的心脏）	更昔洛韦静注2 ~4 周，以后口服伐洛洛韦8 ~10 周
卡氏肺囊虫（特别是流行区）	口服 TMP-SMZ 每周3 次共1 年
鼠弓形虫（血清阴性受体接受血清阳性供体心脏时治疗）	乙胺嘧啶和磺胺嘧啶（磺胺过敏者可用克林霉素）6 个月
心脏同种移植血管病（同种移植冠状动脉病）	普伐他汀 10 ~40 mg 睡前，如能耐受可无限期服用；初用需加审慎，因横纹肌溶解风险增高；地尔硫䓬 180 mg/d 无限期服用（也能使环孢素和藤霉素水平增高，降低总体药费）

常规免疫抑制

免疫抑制(immunosuppression)手术前即应开始,可用硫唑嘌呤(azathioprine),但环孢素 A(cyclosporine)应用更多。手术中常用皮质类固醇(corticosteroids),手术后仍继续静脉输注。环孢素 A 和硫唑嘌呤手术后亦应迅速开始,先由静脉给药,直至可以耐受口服时。有些中心以针对淋巴细胞的多克隆或单克隆抗体(ATG,ATGAM,OKT3)为"诱导疗法",推迟排异反应的发生,但是这些药物可使感染(特别是巨细胞病毒)风险增加,反复应用时尤甚,还可使患癌风险增加。作用于白介素-2 受体的人源化(humanized)单克隆抗体(巴利单抗〈basiliximab〉和赛尼哌单抗〈daclizumab〉)的应用正在增多,因为有证据显示可使排异反应减少,副作用也少。

多数病人的常规慢性免疫抑制都是三药联治,一般包括类固醇(泼尼松)、抗增生剂(硫唑嘌呤或麦考酚酸)和钙调磷酸酶(calcineurin)抑制剂(环孢素或藤霉素)。麦考酚酸莫非替尔(mycophanolate mofetil)在预防排异反应和心脏同种移植血管病上优于硫唑嘌呤,因此虽然价格比硫唑嘌呤高,很多中心仍更常用。●由于环孢素剂量较大时可能诱导肾功能障碍,因此初期剂量较大,以后即应以 1~3 月时间抽减至所需水平。持续或复发性排异病人,有时以藤霉素代替环孢素;妇女和儿童为防环孢素的多毛作用(hirsutism)偶亦选用本品。少数单位的初期免疫抑制疗法中,常规包括藤霉素。

泼尼松剂量抽减,有些医疗中心如在抽减期间未发现明显排异即予停药。一般说来,如白细胞计数持续下降至 4000~5000 以下,硫唑嘌呤剂量即应削减。

预防用药/免疫处理

免疫抑制病人不能给予活病毒疫苗(第 16 章),Sabin 口服脊灰疫苗不能用于移植病人的密切接触者,以防病毒排放。常规应用流感疫苗虽仍有争议,但实无何风险,并能提供一定保护。

3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG CoA)还原酶抑制剂(据现有资料,一般是用普伐他汀〈pravastatin〉或辛伐他汀〈simvastatin〉)以减少同种移植血管病,减少心脏排异发生率,提高移植后存活率。很多移植中心还常规应用地尔硫䓬(diltiazem),因其亦能减低心脏同种排异风险;地尔硫䓬还能提高环孢素水平,可使环孢素剂量减低,而使整个药费减少。

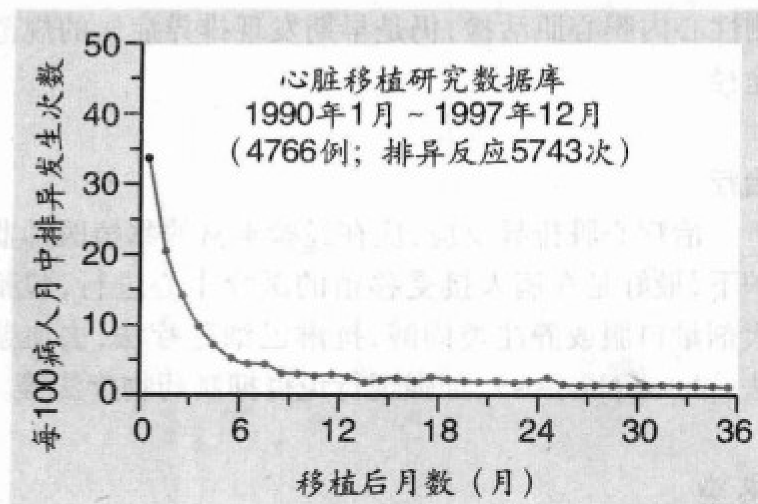


图 80-1 4766 例初期心脏移植后随访至少 12 个月的排异发生率。按移植后每月 100 病人中发生数计算的排异发生率,以移植后首月最高(每 100 病人-月为 34 次),以后迅速下降。移植 1 年后的平均排异率为 1.07/100(病人·年)(美国心脏移植研究数据库资料,包括自 1990 年 1 月至 1997 年 12 月在美国 42 家大型移植中心接受移植的病人资料。)(阿拉巴马大学 David C. Naftel 博士协助分析资料,编制此图,著者在此谨表谢意。)

移植后医疗问题

同种移植排异反应

发病率

心脏排异可能是细胞介导的(细胞排异),这是最常见的形式,也可能是抗体介导的(体液排异)。紧依手术后发生的超急性体液排异反应,是由于对供体心脏 HLA 型的预成抗体作用,由此引起的结果则是移植物突发严重功能失常,并常致死亡。细胞排异引起的实质性或慢性排异,初期特征为单核细胞浸润。更高程度的排异,是按肌细胞浸润、肌细胞坏死、出血和血管炎的出现及程度分类的。心脏排异发病率,以移植后早期最高,以后减至较低而稳定的水平(图 80-1)。

检查

排异有关的症状与体征可能是非特异性的,如乏力、嗜睡、疲惫、低烧、情感改变等;亦可为心脏特性的,如呼吸困难、低血压、颈动脉充盈、新发 S_3 或 S_4 奔马律、新发室上性心律失常等。

心脏移植后功能减低,有时伴有血流动力学改变,一般都是急性排异所致。移植后最初 6 周内的监

测性心内膜心肌活检,仍是早期发现排异症候的规范途径。

治疗

治疗心脏排异反应,应在经验丰富的移植医师监护下,最好是在病人接受移植的医疗中心进行,包括大剂量口服或静注类固醇,抗淋巴细胞疗法,去血浆法(plasmapheresis),加强现行免疫抑制药物疗法等。

感染

移植后第1年,约1/3病人发生严重感染(指需静注抗生素或考虑为危及生命的感染)。第1年后,感染仍然是死亡的最常见原因。肺和血源性感染最为常见,约占严重感染的50%。手术后早期细菌感染风险最高。病毒感染风险以1～1.5个月时最高,真菌感染多在1个月内,原虫感染则以移植后2～5个月发生最多。

恶性损害

免疫抑制的移植受体,植入任何器官都有发生癌症的可能,估计风险是每年1%～2%,总风险是6%,约为未做移植的年龄相当的对照群体的100倍,主要是皮肤鳞状细胞癌、淋巴癌(包括所谓淋巴增生性病变,lymphoproliferative disease)、Kaposi肉瘤、其他肉瘤以及女阴、会阴、肾、肝胆系统癌症等。

与药物有关的问题

接受心脏移植者,90%以上第1年都有环胞素诱发的高血压。应用降压药应注意血压的昼夜改变,要把剂量调整到早晨出现高峰作用。在控制血压上,扩血管剂(直接的和钙通道阻滞剂)与血管紧张素转化酶抑制剂作用是相等的。β肾上腺素能受体阻滞剂则不用为宜,因为神经缺失的心脏,运动时需赖循环中儿茶酚胺来提高心率和收缩功能。

环孢素常使肾小球滤过率减低,血清肌酐增高。围手术期首剂环孢素(第118章)即可发生急性肾毒性,因为在心排出量减低所致慢性肾灌注不足的基础上,又因药物作用而使肾球小动脉发生痉挛。环孢素对肾小管似亦有剂量依托性毒性反应,并能引起肾小管性酸中毒。与藤霉素相关的糖尿病、神经病和脱发等似发生较多。

约10%病人在移植后发生肝功能失常,原因是多方面的,如手术中或围手术期肝灌注不足、环孢素或硫唑嘌呤反应、病毒性肝炎影响等。环孢素所致肝毒性与剂量有关,一般在血清水平极高时发生。

环孢素可使肾脏对尿酸的清除减低,故常发生高尿酸血症和痛风。别嘌呤醇(allopurinol)可使硫唑嘌呤代谢减低,故应相应调整该药剂量。非类固醇抗炎药有肾毒性,尽量不用。秋水仙碱(colchicine)短期应用收效甚佳,但长期应用则可使免疫抑制加重,引起骨髓中毒。

环孢素系由细胞色素P-450酶途径代谢,故由此酶系统代谢或能影响该系统的物质和药物(包括酒精性饮料),都能与本品相互作用。很多药物(包括某些抗生素)都能直接使环孢素的肾脏毒性加剧。因此医生为病人开出任何药物前,都要先确定该药与环孢素的相容性。移植后应用皮质类固醇,能引起葡萄糖耐受不良和高脂血症或使之更为加剧,还能引起骨质疏松及其并发症(第31章)。与硫唑嘌呤有关的副作用,最常见的是骨髓毒性,主要表现为白细胞减少,其次是血小板减少、巨幼红细胞性贫血(megaloblatic anemia)、红细胞再生障碍、网织细胞缺乏等,一般都在开始用药或增加剂量后7～14日出现。麦考酚酸的最常见副作用是胃肠方面的问题,可极严重而无法应用。

药物对心脏移植的影响

虽然供体心脏中仍保留有节后副交感神经元,但移植的心脏都已有效脱除神经,因为传导是不能通过心房吻合缝线进行的。因此任何通过迷走张力改变或直接提高交感神经活力而发挥作用的药物,对移植的心脏几无影响可言。但系统性效应仍能发生。像阿托品,主要是以迷走神经阻滞作用而使心率增加的,对心脏植入的受体,则无提高心率作用。但其非心脏效应如口干、瞳孔开大、睫状肌麻痹、便秘和尿潴留等则仍有之。

但是神经缺失的心脏,对β肾上腺素能受体激动剂(如异丙肾上腺素〈isoproterenol〉)和β肾上腺素能受体阻滞剂作用,都更敏感。β受体阻滞剂点眼,偶可引起严重心动过缓。鉴于异丙肾上腺素的变时作用(chronotropic effect),移植后早期发生的窦房结功能失常,即常规以本品提高心率。神经缺失心脏对腺苷(adenosine)过敏,故如以腺苷转复室上性心动过速,只能用常规剂量的25%。

心脏同种移植血管病

心脏同种移植血管病(cardiac allograft vasculopathy)累及移植心脏所有血管(包括静脉),可使管腔封闭。这是移植1年后主要死亡原因。按照所用诊断方法,血管病发生率1年时为10%~50%,移植后5年已达50%~90%。组织学上表现为平滑肌细胞增生、内膜增生和单核细胞浸润,血管壁各处皆有载脂巨噬细胞。病变估计是多因素引起的,可能为血管内皮遭受的初期及进行中免疫或感染性(如巨细胞病毒)损伤所致。治疗包括冠状动脉成形术、冠状动脉内安置支架和考虑再移植。

社会和心理问题

适应心脏移植后的生活,涉及多方面变数,包括病人移植前情况、病程长短以及病人的人格、智能、社会和经济支持力度等。处于末期心脏病境况的病人,往往精神抑郁;移植后,经过初期振奋后,又继以轻至中度抑制状况是很常见的,也许是应用皮质类固醇的结果。因此要经常关注提示抑郁加重或时间延长的症状。

移植后生活

心脏功能和生命质量

北美各大心脏移植中心,自1990—1999年,接受初次同种移植的7283例病人,移植后1年存活率为85%,3年78%,5年72%。约80%~85%病人心脏移植后生活变得活跃了,但只有约33%~50%病人恢复工作。妨碍就业的障碍包括雇主对病人健康状况和医疗费用的忧虑。

多数病例通过心脏移植,血流动力学情况都有明显改善。但是由于神经缺失(神经去中心化,neural decentralization)、动脉功能受限、心肌顺应性减低以及供受双方身材大小不相称等原因,植入心脏的最大排出量会略有减低。移植后,由于正常可使心率减慢的副交感性影响的缺失,心率一般都在95~115/分。不仅如此,由于交感神经配置的缺失,因此运动、心脏充盈压减低和血管舒张等情况时,正常应有的心率提高、收缩加强的反应也被削弱。同种移植的心脏,主要是通过充盈压增高,其次是对循环中儿茶酚胺的回应而使排出量增加的。移植受体的本身和供体心房收缩不协调,也使心室充盈中的心房作用更为减低。

刚被植入的心脏,顺应性(compliance)差,表现为血流动力学运作形式(hemodynamic pattern)的受限。数天至数周后,一般皆能逐渐改善,但也有10%~15%接受移植者发展为慢性限制型血流动力学形式(第73章)。

心肺移植(第97章)

心肺可以通过一次手术,由供体整体移植到适合的受体,但是心脏供体成为备选心肺供体的,不到20%。移植的主要适应证是:先天性心脏异常和严重肺动脉高压(Eisenmenger综合征);治疗乏术的原发性肺病及由此所致严重继发性右室衰竭等。原发性末期心脏病继发不可逆转的肺动脉高压,也不能进行孤立性心脏移植。

A级论证文献

❶Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation, 1998, 66:507-515.
麦考酚酸莫非替尔用于心脏移植受体的随机对照试验。

❷Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al. Heart transplant coronary disease detected by coronary angiography. A multi-institutional study of preoperation donor and recipient risk factors. J Heart Lung Transplant, 1998, 17:744-753.
冠状动脉造影发现的心脏移植冠心病:有关手术前供体和受体危险因素的多单位协作研究。

推荐阅读

Deng MC. Cardiac transplantation. Heart, 2002, 87: 177 - 184.

为非移植专业医师提供的有关心脏移植的优秀综述,包括心脏移植的历史、生理和现状等内容。

Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. Heart Transplantation. New York: Churchhill Livingstone, 2002.

心脏移植专著。对心脏移植各方面都有权威论述。

Stevenson LW, Kormos RL, Bourge RC, et al. Mechanical cardiac support 2000: Current applications and future trial design, June 15 - 16, 2000 Bethesda, Maryland. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 340 - 370.

有关当前已有和尚在实验阶段的心脏机械性支持技术的全面评述,这些器材也是通向心脏移植的桥梁。如何为病人选择这些器材,本文也有权威论述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,严丽洁,余益吾 校)

卷 IX

呼吸系统

第 81 章　呼吸系统疾病的诊疗途径(743)
第 82 章　呼吸结构和功能(748)
第 83 章　呼吸控制障碍(755)
第 84 章　哮　喘(759)
第 85 章　慢性阻塞性肺病(770)
第 86 章　囊状纤维变性(780)
第 87 章　支气管扩张和局限性气道或肺实质病(787)
第 88 章　间质性肺疾病(794)
第 89 章　职业性肺病(809)
第 90 章　肺的理化和吸入性损伤(817)
第 91 章　结节病(830)
第 92 章　肺炎总论(836)
第 93 章　肺脓肿(844)
第 94 章　肺栓塞(848)
第 95 章　膈、胸壁、胸膜和纵隔疾病(860)
第 96 章　阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气综合征(872)
第 97 章　肺病的手术治疗(879)

第81章
呼吸系统疾病的诊疗途径

Garard M. Turino

除肺以外，呼吸过程还包括很多结构和功能部件(第82章)，如鼻、咽、鼻窦、胸廓和胸肌、胸膜、膈肌、胸外气道、脑呼吸调节中枢、心血管系统等。面对肺部疾病的患者，内科医师对可能涉及的致病因素，须持审慎态度。胸片上的肺浸润，可能是肺感染或原发性肺肿瘤，但也可能是来自肺外部位的转移癌。胸片上不同类型的肺密度增高，可能由于系统性病变如红斑狼疮(第200章)、硬皮病(第281章)、类风湿性关节炎(第278章)、栓塞病(第94章)等。血气分析异常则可能由于通气调节缺陷而非肺本身疾病。

人体所有其他脏器的重要活动，都有肺的一份贡献。肺对氧与二氧化碳的交换，就是代谢和酸碱平衡所必需的。肺循环既可受累于心腔的血流动力学改变，亦可受累于原发性肺动脉高压(第64章)。肺又是外界大气与人体之间气体和颗粒界面，因此必须从大气毒素接触的角度来考虑肺功能。此外，肺细胞不但与肺的正常呼吸与循环功能有关，还涉及一些肺外活动，如对血压有调控作用的血管紧张素转化酶，即在肺内皮细胞中。

急性呼吸窘迫综合征(第99章)所致呼吸衰竭，是很多引发因素导致的危重并发症，这些因素如：胃内容吸入，创伤，骨折，循环休克，肺与肺外脓毒症等。在重症监护的情况下，一般都应给予呼吸支持。

病史

必须深入了解病人的主要症状，但其他关键信息包括与以下情况接触程度亦须密切关注，这些情况如吸烟(包括数量和被动吸烟)史；大气污染物如二氧化氮、铍、石棉、煤粉和硅尘(第18章，第89章)；工业烟尘；动物皮屑等。如病人接触的作业环境潜含毒性，应深入了解工作场地和职业性接触持续时间。家族肺病史方面，应注意哮喘(第84章)、变态反应、囊状纤维变性(CF)(第86章)、肺癌(第198章)、肺气肿(第85章)等情况。血清 α_1-抗胰蛋白酶缺乏病人，可能有肺气肿的家族史。在美国某些地区居住的人，可能发生组织胞浆菌病(第179章)或球孢子菌病(第380章)。卡氏肺囊虫肺炎、慢性鼻窦炎、肺炎球菌性肺炎和结核病等，现知皆为人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的常见并发症，故须深入了解HIV感染的可能(第415章)。

过去和现在用药史，也是分析某些肺浸润性损害时所必需的，如可能作为博来霉素、环磷酰胺、氨甲蝶呤及呋喃妥因治疗并发症而出现的间质性肺纤维化(第191章)。β肾上腺素受体阻滞剂可能引起支气管痉挛或使之加剧。咳嗽和血管水肿有时是血管紧张素转化酶抑制剂的并发症。

查体

肥胖能影响呼吸，诱发阻塞性睡眠性呼吸暂停(第96章)。胸腔前后(AP)径增加，可能提示阻塞性肺病和肺充气过度，而胸腔变短和畸形(如脊柱后凸时)则可使呼吸受限。一侧胸部呼吸滞后可能提示单侧纤维胸或肺不张。气道严重阻塞时呼吸辅助肌亦常需投入使用(表81-1)。

如呼吸时能听到喘鸣，气管支气管树梗阻应注意与喉咽部梗阻区别。胸外上气道梗阻常以吸气时更为显著，而下气道梗阻则以呼气时更为突出。说话有鼻音或面部窦区压痛，可能提示急或慢性鼻窦病。注意检查鼻和咽部有无息肉及间隔偏曲，因其亦可致梗阻及鼻后分泌物。

啰音和捻发音都是肺泡和小气道腔隙中液体增多的表现，空气是通过这些液体而被吸入和呼出的。

表 81-1

肺部疾病的体征

病变	胸壁运动和形态	呼吸音	叩诊	震颤
哮喘和支气管炎性气道梗阻	胸腔前后径增大,呼吸时动用辅助肌	可能减低;呼气延长,呼气和吸气喘鸣与干啰音	反响增强	减低
气肿性梗阻	胸腔前后径增大,胸壁肌肉减弱,消瘦,呼吸动用辅助肌	明显减弱,呼气延长,可有干啰音	反响增强	减低
肺不张	患侧吸气滞后	患区无呼吸音	浊音	减低
急性肺炎实变期	患侧胸壁固定	支气管呼吸音,耳语胸语音,干或湿啰音	浊音	增强
胸膜渗漏	患侧滞后	无或减低	实音	无
气胸	患侧滞后,气管向健侧偏移	无	反响增强	无
弥漫性肺泡炎或纤维化	呼吸受限	小啰音可能弥漫性增多	叩音减低或正常	增强或正常

啰音和捻发音可能两肺都能听到,如循环和非循环性病因所致肺水肿时,也可能是局限性炎症反应的斑片性改变,如支气管肺炎时。

肺动脉第二音响亮、右室杠举、颈静脉充盈、末梢水肿等,可能提示原发或继发性肺动脉高压(第 64 章),而系统性高血压、左室增大及奔马律则可能反映左室功能不佳,从而提示肺部症候系心衰所致(第 55 章,第 56 章)。杵状指可能由于肺癌(第 198 章),但囊状纤维变性合并低氧血症、严重支气管扩张以及先天性心脏病合并低氧血症时,亦常有此征(第 65 章,第 86 章,第 87 章)。

血气分析和肺功能检查

很多病人需由动脉血气分析以确定或除外明显低氧血症及碳酸过多。除非病人已因红细胞增多血氧高度缺乏并有紫绀可见,血液缺氧虽已达相当程度,不做血氧分析,临床仍可失察。同样,碳酸虽已明显增多,亦未必有嗜睡及头痛症状。

肺功能检查可以发现肺功能失常并作出定量评估,为此有时应做休息和运动时的血气分析。单纯肺量(呼吸量)测定(spirometry),能定量测定气道梗阻和支气管扩张疗法的效验。肺量测定可以确定肺的含气容积是否减低,是否有肺限制型病变发生(如间质性肺炎、结节病、纤维变性等)。肺弥散功能(diffusing capacity)是检测肺间质反应的一项敏感试验,如间质性肺泡炎和肺纤维变性(第 88 章)时肺毛细血管膜的表面积减低,而肺泡毛细血管膜厚度则是增加的。气道梗阻性病变时,弥散量可以确定肺气肿的存在(第 55 章)。弥散量减低,提示肺泡破坏,主要病变是肺气肿或与慢性支气管炎、哮喘有关。

超声心动图(第 51 章)也能检查肺动脉高压,并对肺动脉压力作出评估。但进一步了解肺循环的血流动力学情况,则需由右心插管测定肺动脉压力和肺血管阻力(第 54 章)。如临床疑为肺栓塞,而通气灌注扫描或螺旋 CT 扫描又难作出结论,必要时可做肺血管造影。

肺内损害的放射诊断技术

胸片

常规后前位和侧位胸片可以显示膈与胸廓病变以及两肺的含气容积,还能显示阴影、空洞性损害、气胸、肺不张、胸膜积液或肥厚、心脏大小和心腔外形、肺充血、肺水肿、肺动脉增大等改变。

计算机体层摄影(CT)

计算机体层摄影(computed tomography)即 CT 扫描,可以方便地测定组织相对密度、均一性、肺实质阴影与支气管及周邻血管组织关系,以及淋巴腺病的位置和波及范围。常规 CT 要求病人分别屏息以取得分层影像,螺旋 CT 只需屏息一次即可取得容积数据,故能更好揭示肺内小损害和小结节,血管动态检查更快,还能完成三维重建。

螺旋 CT 运作迅速,节约时间,减少危重病人的检查风险,还可以较少对比剂完成血管反常、动脉瘤

及肺栓塞等的周密检查。检查肺小结节,层面可以精密到相隔 1 mm 的程度而不致因呼吸运动而产生误差。螺旋 CT 还能对纵隔和肺门淋巴结作出更精密的检查,揭示肺肿瘤向纵隔、胸膜和胸壁的直接侵害。检查肺局灶性病变螺旋 CT 即不可少,常能对肉芽肿和原发性支气管癌作出鉴别。

高分辨度 CT 能由肺组织密度的减低,发现肺气肿对肺实质的破坏并作出量化评估。因此它是诊断和随访肺气肿及慢性阻塞性肺病的最实用技术。

正电子发射体层(PET)扫描

大多数肺癌皆可以其对标记葡萄糖的高摄取率而由 PET 扫描发现。单个肺小结过去无放射检查记录可资比较,以测定其大小改变时,PET 扫描葡萄糖摄取正常即可继续观察,如标记葡萄糖摄取增多则应立即考虑切除。

磁共振成像(MRI)

MRI 对胸部检查作用有限,主要用于心脏和血管解剖情况、纵隔肿块及淋巴结的检查(第 49 章)。

治疗性放射技术

放射 CT 及超声导向,已使肺实质内和纵隔肿块针刺活检的准确性与可靠性大为提高。同样,胸膜积液和肺脓肿亦可利用导向插管技术进行引流。

肺的介入性诊断技术

疑为肺肿瘤和追查咯血,纤维光束支气管镜检查即不可少,包括对支气管细胞的刷拭及活检取样,必要时还可做支气管肺泡灌洗以确定肺泡的细胞组成。

检查胸膜病变时,胸水分析及胸膜活检皆有助于诊断。胸腔镜检查对胸膜及肺外周损害,尚可做活检或局部切除。

肺病的临床表现

引起呼吸道症状和体征的致病因素虽多,但需要检查的 5 种常见肺病症候则是:(1)咳嗽;(2)气短或

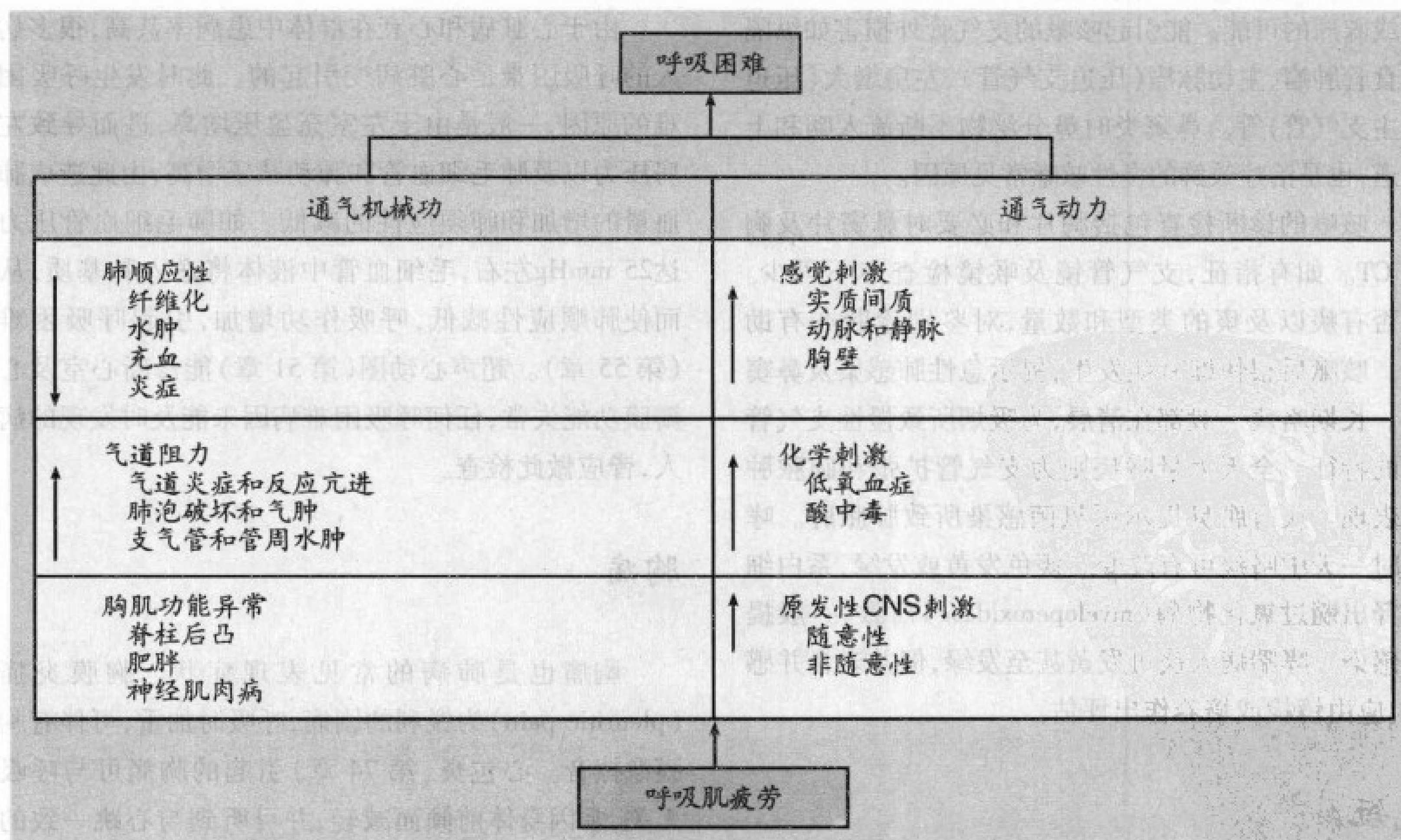


图 81-1 最能说明呼吸困难症状的是呼吸机械性作功和呼吸冲动的增加,原因为各种致病因素对通气机制的影响和呼吸刺激的增加。呼吸肌疲劳也是一项附加因素(见正文)。CNS = 中枢神经系统。

呼吸困难;(3)胸痛;(4)咯血;(5)孤立性肺结节。

咳嗽咯痰

咳嗽是由于气管支气管树感觉刺激向脑中整合呼吸中枢发放的神经冲动引起的。咳嗽可能是暂时也可能是持久的症状。短暂咳嗽常由于气管或支气管表面的炎症反应,一般都是细菌或病毒感染引起的。大气中有害蒸气(如烟雾、挥发性化合物、车辆排气〈vehicular exhaust〉)亦可致咳嗽。持续性咳嗽最突出的病因之一如与哮喘有关的支气管变应性炎症反应,咳嗽可能在气促或喘息出现之前,为其最先出现的症状。

气管支气管激惹的另一常见病因是睡眠时酸性胃内容反流进入气管支气管树。这样的反流吸入,是由于胃出口梗阻或胃食管连接处功能失常致使胃排空障碍(第136章)。很多人虽在睡眠中吸入胃食管反流物,但却浑然不觉。

持续性咳嗽的一项重要原因是气管支气管树中肿瘤,因使支气管壁变形而向咳嗽中枢发放的刺激增多。任何持续性咳嗽病人,特别是吸烟者,皆需考虑支气管癌或腺瘤的可能。能引起咳嗽的支气管外损害如纵隔及食管肿瘤、主动脉瘤(压迫支气管)、左房增大(压迫左主支气管)等。鼻窦炎时鼻分泌物不断流入咽和上气道,也是治疗效鲜的慢性咳嗽常见原因。

咳嗽的诊断检查包括胸片和必要时鼻窦片及胸部CT。如有指征,支气管镜及喉镜检查亦不可少。是否有痰以及痰的类型和数量,对鉴别诊断亦有助益。咳嗽后很快即有痰发生,提示急性肺感染及鼻窦炎。长期咯痰一般都在清晨,为吸烟所致慢性支气管炎的特征。全天大量咯痰则为支气管扩张和肺脓肿的表现。痰有腐臭提示厌氧菌感染所致肺脓肿。哮喘时一天中咯痰可有改变。痰色发黄或发绿,系白细胞释出髓过氧化物酶(myeloperoxidase)所致,一般提示感染。哮喘病人痰可发黄甚至发绿,但并未合并感染,应由镜检或培养作出评估。

气短

"气短"、"气不够用"、"呼吸费力"都是病人可能用来反映呼吸困难的用语。呼吸困难的原因可能是肺病、循环病或二者兼有。医生的职责就是要确定呼吸困难的发生机制,以便正确选择诊断技术和治疗。与呼吸困难症状关系最密切的是呼吸机械性作功增加和肺膨胀性减低,前者一般是由气道阻力增加引起的,如哮喘、慢性支气管炎和肺气肿,后者如间质纤维性反应(图81-1),这类病变时必须作出更大努力,才能在胸膜腔造成更大负压,以利肺充气膨胀。肺机械性作功增加以克服气流梗阻及膨胀性减低,故病人感到呼吸更为费力,而有呼吸困难的症状发生。

呼吸动力增加也能引起呼吸困难。这样的刺激如缺氧(一般为动脉氧张力 <60 mmHg 时)和肺实质发炎(如细菌性肺炎、肺泡炎以及对脑呼吸中枢的激发)。它们常使休息时二氧化碳压力($PaCO_2$)减低至正常40 mmHg以下,引起呼吸困难,稍事用力时更为加剧。

肺栓塞(第94章)病人可以气促出现,而胸片则仍正常。栓塞的肺不能进行有效气体交换,故应提高呼吸速率以保持正常动脉$PaCO_2$。如未能认识到肺栓塞的这种特殊表现,很多栓塞病就会失之交臂,直至病人猝死或因肺动脉高压及右心衰竭而陷于极度衰弱的境地。

由于心脏病和心衰在群体中患病率甚高,很多病人的呼吸困难是心脏病变引起的。此时发生呼吸困难的原因,一般是由于左室充盈压增高,进而导致左房压力以及肺毛细血管和肺动脉压增高,由此造成肺血量的增加和肺须应性的减低。如肺毛细血管压力达25 mmHg左右,毛细血管中液体将逸入肺基质,从而使肺顺应性减低,呼吸作功增加,引起呼吸困难(第55章)。超声心动图(第51章)能诊断心室及心瓣膜功能失常,任何呼吸困难病因未能及时发现的病人,皆应做此检查。

胸痛

胸痛也是肺病的常见表现症状。胸膜炎痛(pleuritic pain)为锐利的剧痛,呼吸时加重,可伴有胸膜摩擦音。心包炎(第74章)引起的胸痛可与呼吸无关,常因身体前倾而减轻,并可听到与心跳一致的心包摩擦音。但胸膜心包摩擦音(pleuropericardial friction rubs)引起的疼痛与呼吸有关,呼吸和心脏收

缩时都能听到。

冠状动脉病时心肌缺血所致胸痛,应注意其与体力活动关系,及其向左肩、左臂或颈、颏放射的特征(第46章)。肺栓塞所致胸痛时,胸前部亦可有压迫感,但持续若干小时,并与肺动脉高压相关(第94章)。

咯血

咯血(hemoptysis)最常见的原因(彩页5图81-2)是肺炎及肺感染,包括支气管扩张(第87章)。肺炎及严重支气管炎时,咯出带血丝的脓痰,感染控制后即消失。突发出血而无其他病因者,须考虑肺肿瘤(良性或恶性)的可能(第190章)。这样的咯血应作包括胸片、CT扫描和支气管镜等全面检查。引起肺梗死的肺栓塞,几皆有咯血症状(第94章),但梗死常有肺浸润征象,有时还会在肺实质中形成空洞。肺结核(第341章)特别是有空洞形成,是咯血的重要原因,HIV感染病人尤甚。肺囊状纤维变性(第86章)时咯血亦非鲜见,且可甚严重甚至危及生命。还有一定数量的病人,突发咯血,一般皆不重,追索病因终无所获,可能是支气管黏膜中血管或静脉曲张破裂所致,应检查凝血参数。轻微咯血亦可由于口咽出血激起咳嗽,注意检查口咽部即可作出诊断(第468章)。支气管肺曲霉病(aspergillosis)或曲霉肿(aspergilloma)可致持续性咯血(第386章),动静脉畸形则可致突发性危及生命的大咯血。

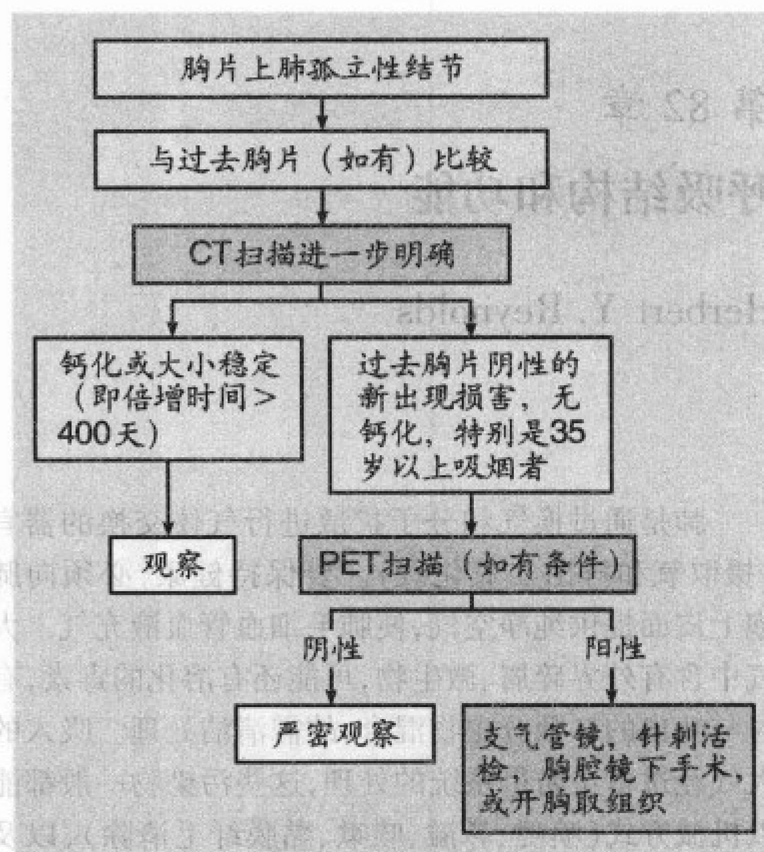


图81-3 孤立性肺结节的检查步骤。

肺孤立性结节(第198章)

胸片发现孤立性肺结节,特别是新发生的,有恶性损害的可能,应立即进行诊断检查(图81-3)。至少10%~20%结节在靠近中心处有钙化,这是提示良性损害的最可靠指征。但孤立性结节钙化提示良性损害并非特异性,因为在瘢痕和肉芽肿内亦可发生癌。

推荐阅读

Blum J, Handmaker H, Lister-James J, et al. A multicenter trial with a somatostatin analog 99-M Tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. Chest, 2000, 117: 1232-1237.
利用99-M Tc标记的生长抑素类似物(depreotide)做核素放射摄影技术,从肺孤立性结节中检出恶性损害的多中心协作研究。

Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. Ann Intern Med, 2003, 138: 724-735.
肺孤立性结节检查和处理对策的成本-效益分析,作者等认为一般以CT扫描较好,但如临床概率与CT结果不一致或病人为手术高风险类,PET扫描亦甚实用。

(孙坚,范铁 译;王贤才 校)

第 82 章
呼吸结构和功能

Herbert Y. Reynolds

肺是通过换气和分子扩散进行气体交换的器官(摄取氧和排出二氧化碳)。要保持健康,必须向肺泡上皮面提供纯净空气,使肺毛细血管血液充气。大气中含有外界碎屑、微生物,可能还有溶化的毒素,有时与吐出的口咽分泌物混合,故需清洁处理。吸入的大气经过宿主防御系统的处理,这些污染物一般都能以机械方式(喷嚏、鼻溢、咳嗽、黏膜纤毛清除),以及固有(天然)和调适性(获得性)免疫机制而被清除。这种非通气功能可能丧失(原发性宿主缺陷),也可能受系统性疾病及其他药物治疗副作用的影响。由于通气和非通气功能密不可分,因此放在一起讨论,再来介绍临床功能检查方法。

呼吸道结构

虽然呼吸道(respiratory tract)是通向气体交换处肺泡表面的连续管道,但在功能上却有解剖功能不同的 4 个节段:鼻口咽部即上气道,导气部(喉、气管、支气管及其分支终末细支气管),呼吸细支气管,肺泡管和肺泡。各个节段都有血管和神经配置,淋巴管始于呼吸性细支气管水平,向上(即向头端)引流至肺门淋巴结。

胚胎学上气道及其伴随的血液供应是由前肠(foregut)和原始食管发育形成的。导气部形成约 14 层次的支气管连续管道,再延续为肺泡内另 10 个左右分支,而以肺泡囊告终。这种解剖结构被描述为具有不规则分支管道的树。以后的胚胎发育就是远端支气管的黏膜上皮层向下不断变薄,继而呼吸性细支气管成为单层细胞表面,腺泡(肺泡)结构内的气体交换单位即由此开始。由于气道内衬的这种黏膜表面向下通达呼吸性细支气管,每次呼吸都与外界环境接触,因此吸入空气的清洁机制也分散在整个呼吸道。

鼻-口咽部(naso-oropharynx)包括上气道及相关窦(sinuses)(第 468 章)。始于鼻、唇,向后经血管丰厚而有起伏的鼻道覆盖黏膜,由声门(glottis)进入胸外气管。鼻毛和鼻甲(turbinates)在气流通过时,滤去直径 >10 μm 的大颗粒,必要时还使气流湿润、升温。这些气候学调节,是在气流通过鼻和软腭时进行的,在进入后咽前完成。鼻窦和鼻后分泌物聚集于后咽,由咀嚼刺激的涎液也汇集于此。在会厌(epiglottis)和喉肌作用下,吞咽和呼吸高度协调,液体和食物进入食管,空气进入声门下气管。但是这种控制也不是很完善的,正常人也会在睡眠中发生气管误吸,食管反流所致咳嗽和哮喘症状也是常见的(第 84 章,第 136 章)。在纤毛功能和免疫学成分上,鼻黏膜表面与下面的导气呼吸道相似。但是黏膜纤毛清洁功能随着年龄老化而渐减低,老人中呼吸道感染发生较多,部分亦缘于此。

导气气道(conducting airways)始于气管,这是一种柔韧易弯的管道,由马蹄形软骨环保持开启,后肌面与食管相连。气管椭圆形,长约 10 cm,约含 15 个环。在气管杈隆凸(carina)处分为两大支气管,以后经过多层次分支,成为很多较小分支。总体来说,分支使得整个横断面积大为增加,不但减低了气流阻力,也使空气分子即将进入腺泡管和肺泡囊时减速。虽然气流是层流性(laminar)的,运动变慢也能使气体得到进一步净化,即把那些仍然留滞并会在分支点处发生碰撞的 0.5~3 μm 大小颗粒截留下来。这种作用对呼吸性细支气管可能特别重要,因为它是导气气道与肺泡间的过渡区段,而在肺泡还有几种调适机制,能使颗粒性物质和抗原得到进一步清理。整个导气气道内(图 82-1),由于上皮细胞间紧密的胞顶连接(tight apical junction),使黏膜表面起到障壁功能。约半数上皮细胞有纤毛,纤毛表面覆有液膜和黏膜,构成黏液纤毛器(mucociliary apparatus)。随着假复层细胞层不断变得平伏,到终末细支气管时已成单细胞层,

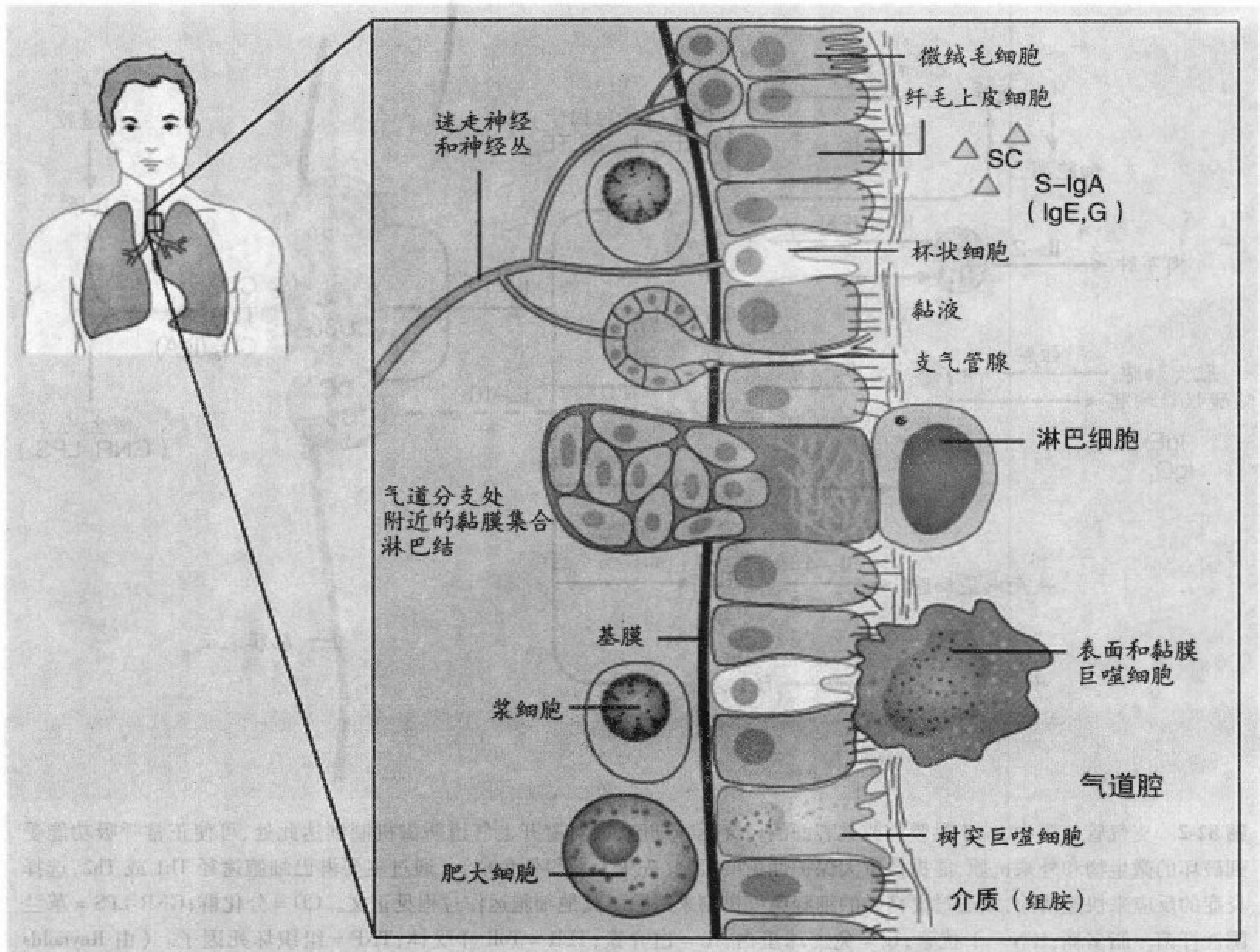


图82-1 支气管气道表面,表示黏膜及黏膜下层结构。假复层上皮有黏液(杯状细胞和支气管腺所产)和含各种蛋白(包括免疫球蛋白及游离分泌成分〈SC〉)的液膜覆盖。还有少许表面细胞和淋巴细胞(来自支气管相关的淋巴集合)和巨噬细胞。上皮细胞则有吸收性微绒毛细胞和树突细胞。细胞突与黏膜表面相互间插。上皮细胞能产生炎症性细胞因子,可使细胞肿胀,影响它的通透性。黏膜下有肥大细胞和浆细胞,它们都在基膜下方,分泌介质(如组胺)和局部免疫球蛋白(如IgA)。神经则与所有这些腺体和细胞网相互作用,通过神经肽和肾上腺素能及胆碱能纤维进行调控。此外还有丰富的支气管动脉供养。(仿 Reynolds HY. Pulmonary host defenses. Chest, 1989,95:223S-230S.)

黏膜表面的厚度也在不断变薄。由于保护层减少,此处黏膜表面更易受到吸入毒素和微生物的损伤,更易发生慢性炎症(细支气管炎,bronchiolitis)。

呼吸性细支气管(respiratory bronchioles)位居远端导气管和肺泡气体交换表面之间,由此分出上、下呼吸道。对气流来说,这个节段是一个瓶颈,也是捕获小颗粒和微生物或抗原性碎屑的最后表面,再由此进入肺泡腔内;免疫反应亦可在此发生。但是呼吸性细支气管也能成为气道发生阻塞的部位,这是因为它能发生闭塞性细支气管炎(第88章)和与此相关的几种肺病,如肺移植后的慢性移植物排异反应(第97章)和胶原血管病对肺的侵害(第88章)。在这个过渡节段里,能发生几种改变。单层柱状上皮表面进一步分化为1型肺泡细胞,分泌黏液的细胞消失,但吸烟者能在此处形成杯状细胞;还有另一类型分泌细胞出现,即Clara细胞。此外,还有很多树突巨噬细胞,数量可达1%,作用为捕获抗原。黏膜表面的宿主防御反应则从黏液纤毛清除改变为以巨噬细胞、吞噬细胞、炎症细胞(中性或嗜酸性粒细胞)及调理素等反应为主。形成的淋巴通道,收集淋巴液,由肺泡间隙上行进入在泡壁毛细血管和小静脉间运行的毛细淋巴管中。最后导气管道的动脉血液供养改变为肺动脉或肺毛细血管血流,围绕肺泡进行气体交换。

气体交换区间即肺泡腔,由亿万肺泡构成,在纤

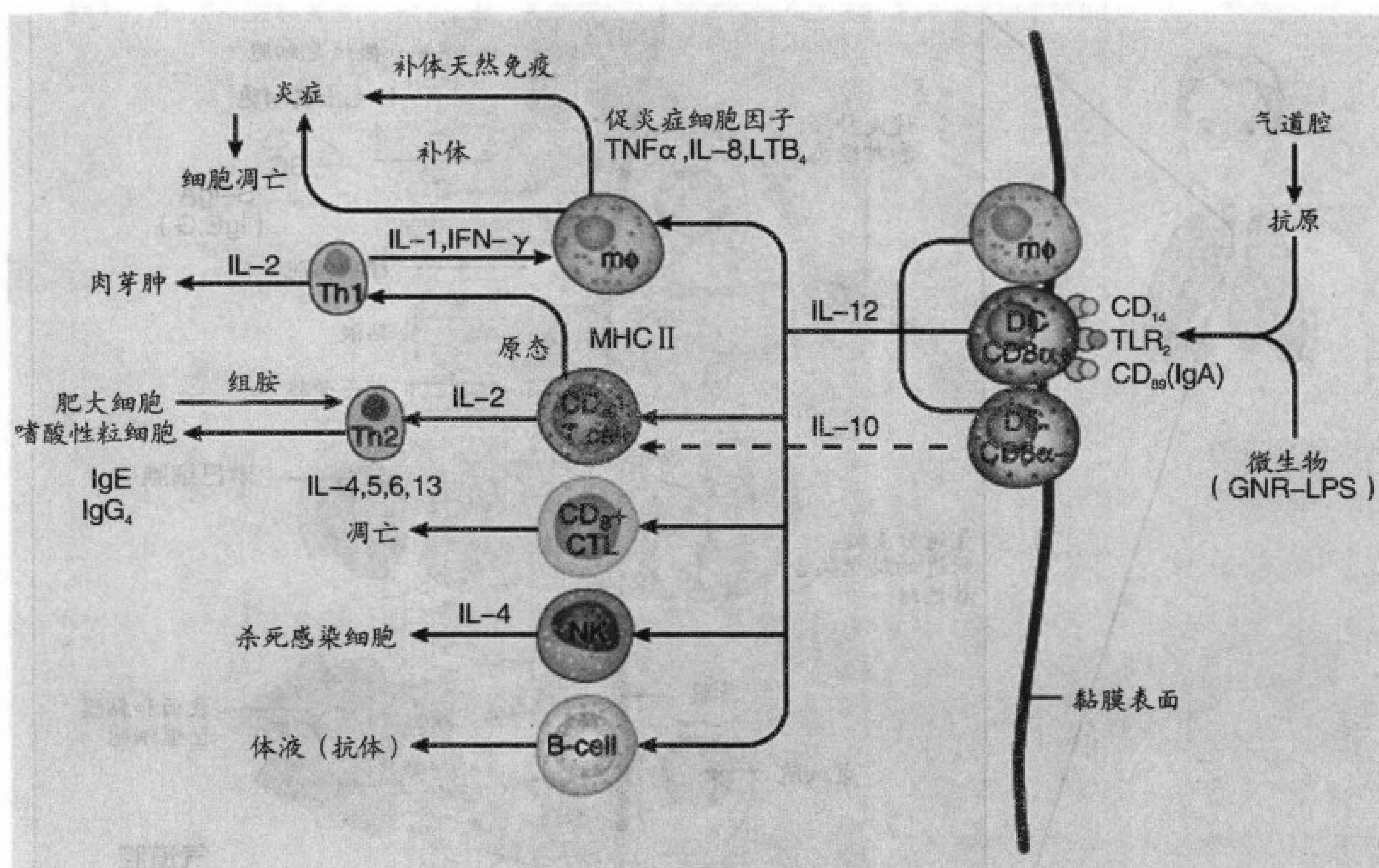


图 82-2 支气管气道中,位于黏膜内或其表面的树突巨噬细胞,面对避开上气道防御机制到达此处、可使正常呼吸功能受到破坏的微生物和外来抗原,能提供重大保护性免疫机制(先天及获得性免疫)。通过主要淋巴细胞途径 Th1 或 Th2,选择炎症的反应来快速清除,或通过更精微的细胞免疫机制来清除。其他细胞运作过程见正文。CD = 分化群;GNR-LPS = 革兰阴性杆菌 - 脂多糖;IFN = 干扰素;Ig = 免疫球蛋白;IL = 白介素;TLR = Toll 样受体;TNF = 组织坏死因子。(由 Reynolds HY. Modulating airway defenses against microbes. Curr Opin Pulm Med,2002,8:154 - 165.)

维支架支持下,与肺动脉毛细血管亲密纠葛,气体与血液即在此接触。提取氧和排除二氧化碳,就是通过Ⅰ型上皮细胞的组织薄层和毛细血管内皮进行的,由此构成的表面极大,约达 130 平方英尺。面对污染物、感染和系统性疾病对肺可能施加的影响,为了提高呼吸功能对人体健康寿命的支持作用,还建立了精密的宿主防御系统。针对肺泡建立的防御系统,不同于在近端气道建立的系统。虽然通过上气道对气流中碎屑的空气动力学滤过作用,已能为肺泡提供相当程度的保护作用,但是还会有小颗粒(<0.5 μm)浮悬在空气中,有毒气体还能直接进入肺泡。

呼吸道宿主防御就是对进入气道的微生物及其他抗原进行清除和解毒的机制取得平衡。首先发生的是一种天生的快速反应,以炎症(支气管炎或肺炎)为终点,继以中性粒细胞凋亡(apoptosis),炎症受到抑制,使反应受到限制。第二是通过一种比较精细的途径,激发淋巴细胞,产生多种多样的调适性(获得性)反应,涉及特异性 T 细胞作用和免疫球蛋白(抗体)的产生。

吸入液中可以含有微生物,也能通过血流进入肺实质(败血症)。微生物进入肺泡,即可遭遇上皮衬液中的几种调理素(opsonins),包括 IgG 抗体(IgG 1 及 IgG 3 两个亚型)和非免疫物质(Ⅱ型细胞分泌的表面活性物质〈surfactants〉蛋白 A、纤维蛋白原和补体片段〈C3b〉)。这些也是天然免疫反应的组成部分。肺泡 T 淋巴细胞以及细胞因子刺激巨噬细胞,使其杀菌作用增强,如微生物数量过多或毒力过强,则迅速激起炎症反应。巨噬细胞和上皮细胞产生的趋化因子(chemokines),能把附近毛细血管中的中性粒细胞和其他炎症产物吸引到肺泡来(图 82-2)。如果炎症(即肺炎)能成功地消除感染,中性粒细胞就会凋亡,同时炎症消散,肺组织恢复正常功能。但如炎症过程延长,就可能有慢性炎症反应蛰伏,造成组织损伤,引起纤维化和瘢痕化,也可能是发生肉芽肿

性反应(决定于所涉抗原颗粒和微生物类型)。如果经受明显损伤后发生此种创口愈合,就可使呼吸功能永久丧失。

细胞结构

气道的假复层上皮细胞通过紧密的胞顶接合形成物理屏障,从而在通常的跨上皮摄取和分泌之外,控制通透性(perneability),以利胞周离子和液体的流通。约半数上皮细胞有纤毛,推动可能收集有气道碎屑的液体与混合性黏液覆盖层,并以黏膜纤毛清理机制清除之。这些上皮细胞都在动态更新中,不断进行自我更新,但正常复制速率则可因气道部位而异。如气道损伤使上皮细胞受到破坏,而使表面裸露,就能由自体更新性干细胞库迅速再生补充,这些干细胞库以细胞小巢形式,位于气管(支气管)黏膜下腺的腺管和更远端气道的表面上皮内。

上皮细胞拥有的促炎性趋化因子(proinflammatory chemokines),与肺泡巨噬细胞相同,包括白介素(IL)-8,白三烯 B_4(LTB_4),转化生长因子(TGF)-β,单核细胞趋化蛋白(MCP)-1,RANTES① 等。它们也能抑制或下调炎症。这种双重作用,既有助于炎症过程的启动,又能对之进行抑制,因此使得上皮细胞在哮喘(第84章)、支气管炎和肺气肿(第85章)等类疾病的发生中,起到关键作用。慢性炎症性改变能引起支气管扩张(第87章),或因细胞发生非典型性改变而发生支气管内膜癌(第198章)。

树突细胞即表面巨噬细胞处理抗原,并提呈给与主要组织相容性复合体(MHC)相当但仍处于原始(naive)状态的 $CD4^+$ 淋巴细胞,使之产生兴奋性细胞因子 IL-12。CD4 T 细胞以后产生的 IL-2,则能引导 Th1 淋巴细胞发育和增生。Th1 细胞产生 IL-1 和干扰素-γ,提高巨噬细胞在炎症过程中的作用(吞噬细胞摄取)。IL-2 还能诱导 $CD4^+$ 淋巴细胞的克隆性扩增,此举有利于对某些微生物(如分枝杆菌及硅、铍等颗粒)起限制作用的肉芽肿的建立。

另一类树突细胞(即巨噬细胞)产生的 IL-10,是一种抑制性细胞因子,主要促进正常人的 Th1 反应,而对 Th2 细胞途径则是抑制的。Th2 淋巴细胞刺激肥大细胞、嗜酸性粒细胞,促使反应素性抗体(IgE,IgG4)的产生。宿主一般都要抑制这种反应,这样才不致因吸人气道的各种外界抗原而发生变应反应。

树突细胞(巨噬细胞)还与其他淋巴细胞相互作用,引起迟发性即延续更久的细胞免疫反应(调适性即获得性)。刺激 $CD4^+$ 抑制性淋巴细胞,形成具胞毒作用的细胞即自然杀伤细胞,以摧毁异常细胞,胞内含微生物的细胞,或为另一细胞编程死亡。此外,还可向 B 淋巴细胞提呈抗原,使之转化为浆细胞。

表 82-1

肺功能检查

肺容量	
TLC	肺总量(最大吸气末时肺内气量)
FRC	功能性残气量(胸壁和膈肌弹性内向牵拉与外向牵拉平衡时的肺内气量)
ERV	补呼气量(FRC 至最大呼气时呼出的气量)
RV	残气量(FRC - ERV)
呼气流量	
FEV_1	用力呼气量(1秒钟内)
FVC	用力肺活量
FEV_1%	FEV_1 与 FVC 之比(以%表示)
弥散量	
DL_{CO}	一氧化碳弥散量
动脉血气	
PaO_2	动脉氧分压
$PaCO_2$	动脉二氧化碳分压
pH	

肺功能评估

确定呼吸道整体(或其某些节段)的工作能力和状况,应做肺功能检查、动脉血气分析、影像检查,或对特定部位的分泌物进行测定。

肺功能检查

测定一个人动用呼吸器的客观功能,并与性别、身高、种族和年龄相当的正常人比较,需做肺功能检查(表82-1)。用于初步评估和监测病情进展的基础性检查项目,包括肺量测定(spirometry)(记录用力呼气期间的呼气量,有时还吸入支管扩张剂以测定可能发生的可逆性气流)、弥散量(diffusion capacity,

①RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and presumbly secreted,意为可由活化调节的正常 T 细胞表达并可能分泌的(因子),按即 MCP-2。

——译者

DL_{CO})(由一氧化碳转移评估吸入气体跨越肺泡－间质毛细血管内皮界面进入血液的效率)以及非介入性脉氧测定(pulse oximetry)(测定休息及活动时氧饱和度)等。更专业化的检查包括测定肺总气量和气道阻力的体积描记(body plethysmography)和测定心功能和氧摄取(消耗)的心肺运动试验等。

肺量测定

肺量(呼吸量)测定是确定肺的基础性功能,以对初步诊断作出评估,或监测心肺疾病的演变和治疗效果,测定肺量需用相当体力,注意把测试要求完成好。但病人(特别是住院病人)在诊疗操作后,或因仍处于调适不良(deconditioned)状态,常因不能作出最大努力或充分协作(协调),使得测试结果不够理想。很多病人因慢性阻塞性肺病(CDPD)或哮喘恶化接受治疗已经收效,但尚未恢复到病前状态,就过早送去做肺功能检查,以期重新确定一个基础标准,供今后参照。近期以支管扩张剂作过雾化或控量吸入治疗,也会影响测试结果。因此要求几次(至少3次)试验结果的再现性(reproducibility)非常重要,也是对试验结果作出切实解释所必需的条件。其他可能影响肺量测定的临床情况如肺充血、甲状腺功能失常、营养不良、皮质类固醇相关性肌肉软弱等,也应引起注意。

肺量测定时,病人端坐,先以潮气量平静呼吸数次,再以最大力度吸气,继以用力呼出,至少持续6秒钟以上,保持剧烈呼气(用力肺活量,FVC),再以剧烈而充分的吸气(吸气肺活量)结束。由这些动作取得容量－时间曲线(volume-time loop)即流速－容量曲线(flow-volume loop)(以气流与FVC及吸气肺活量对应作图)。流速－容量曲线对特定病人能反映不同的临床及解剖状况(图82-3)。

肺量测定中,最重要的数据是FVC(升)、呼气第1秒钟内的用力呼气量(FEV_1)(升)、FEV_1与FVC之比(百分数)和呼气中途用力呼气流量($FEF_{25\%-75\%}$)(升/秒)。肺量计不能测得残气量(RV)(升),常以氦稀释或体积描记法测定。计算肺总量(TLC)(升)需有RV,即测定肺最大充气时的气量,虽然以容量记录,实际等于对气流的测定,与用力有关。由于FEV_1是呼吸容量中最有效的部分,因此常与病人所能坚持的体力活动量高度平行。气道有明显阻塞的病人,呼气肺活量慢。哮喘、COPD和间质

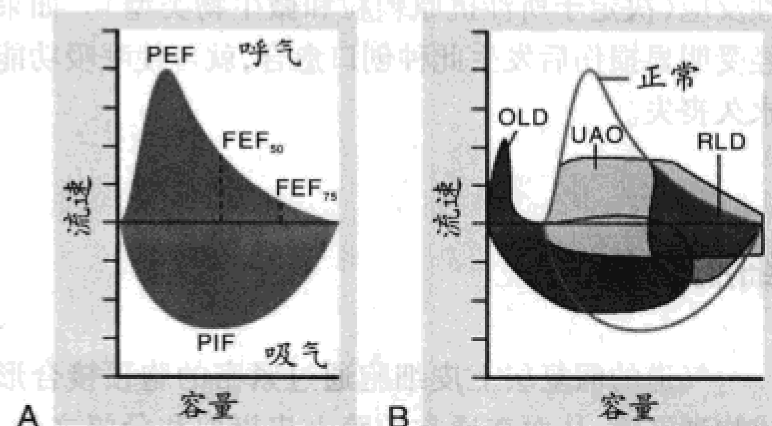


图82-3　A,正常人的最大呼气流速－容量曲线。注意呼气流量峰值(PEF)和呼气肺活量50%与75%时的用力呼气流量(FEF_{50}及FEF_{75})。B,阻塞性肺病(OLD)时,充气过度促使曲线左移,呼气时为典型支持作用。限制型肺病(RLD)时,肺容量减低,但容量中各点的流速还是正常的。不同类型的上气道阻塞(UAO)时,流速/容量曲线表现各异,阻塞发生在胸腔外时,呼吸流量减低,而由固定畸形造成的阻塞,则使呼出气流减低。(由Diagnostic techniques and their indications. In Andreoli T, et al 〈eds〉. Cecil Essentials of Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p. 183.)

性肺疾病患者,常以轻便器材在门诊测定高峰流速,监测肺功能。虽然健康青年人的峰流能达到500～600升/分,但很多COPD病人的峰流不能达到200～

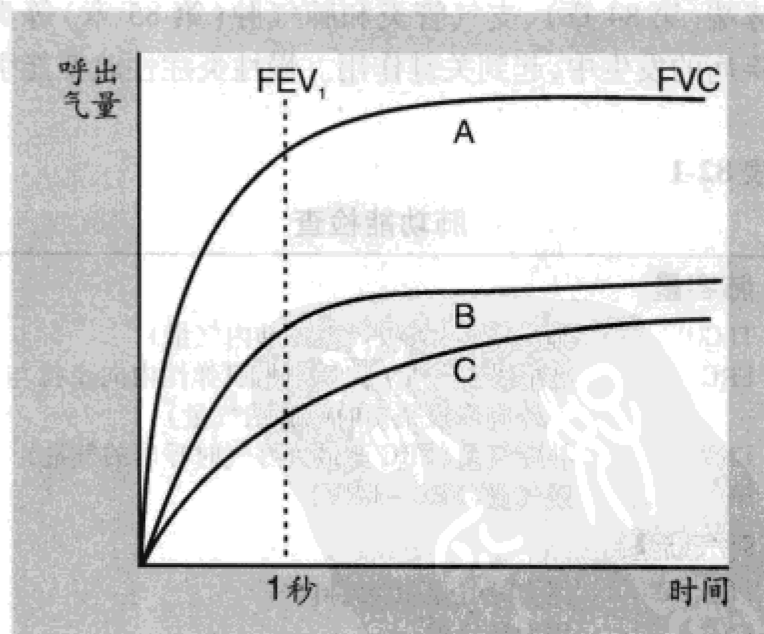


图82-4　肺量测定结果:正常(A)、限制型缺陷(B)和阻塞性缺陷(C)。限制型缺陷时,FEV_1/FVC之比虽仍保持正常,但其绝对值则是减低的。阻塞性缺陷时,二者的绝对值也减低,而FEV_1/FVC之比则大为减低,因为此时达到FVC所需用力呼气时间已大为延长。(由Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003, 惠允复制。)

350 升/分以上，而当峰流 <200 升/分时，即可出现明显的劳力性呼吸困难；峰流减至 150 升/分左右时，一般只能静坐度日。

分析测得的 FEV_1 值，即能求得 FVC(及其比值)和 TLC，确定肺通气病的主要类型(阻塞型还是限制型)(图 82-4)。FEV_1 和 FEV_1/FVC 之比减低，而 TLC 大，提示大气道和支气管的阻塞性病变，一般见于 COPD 和哮喘病人。FVC 仍保持，但呼出时间延长。应用支气管扩张剂后，FEV_1 和 FVC 皆可增加 10% ~15%(特别是哮喘病人)，提示气道阻塞是可逆的。但已规律应用支气管扩张剂的病人，改善程度常较小。小气道阻塞时，$FEF_{25\%\sim75\%}$ 常减低。限制型

表 82-2

支气管肺泡灌洗细胞和液体检查所见

情况或疾病	细胞组分	非细胞组分	鉴别诊断中检查所见有重合的其他疾病
正常非吸烟者	分类计数(均数%)：AM 85%，淋巴 7% ~12%，PMN 1% ~2%，酸/碱 <1%，纤毛细胞 1% ~5% 淋巴细胞亚群：CD4 辅助性 50%，CD8 抑制或胞毒性 30%，CD4/CD8 之比 1.5 B 淋巴细胞(浆细胞)5%	IgA 95%(IgA2 40%)，几无 IgM，IgG(IgG1 ~3/清蛋白之比与血清相似)，IgG4 增高；细胞因子(IL-6，IL-8)浓度减低 能检出黏附分子 组胺 表面活性物质	
健康中度吸烟者	细胞总量增加 3 倍，95% AM；AM 增加 3 ~5 倍；PMN 约 3%；淋巴细胞 3%	Igg 增高，IgG/白蛋白之比同血清，IgG3、IgG4 增高，FSC 浓度减低，表面活性物质减少(脂类组成与不吸烟者相同)；A_1AT 弹性蛋白酶抑制作用减低；ACE 可能增高(AM 中)	
弥漫性间质性肺疾病			
结节病	所有细胞中淋巴 >20%，CD4 增多，CD4/CD8 之比增高，AM-淋巴细胞(T 细胞)自发形成玫瑰花结	IL-2、IL-6、IL-8 增高；ACE 可能增高；黏附分子 ICAM-1 增高；纤维蛋白增高	胸外肉芽肿性疾病(如 Crohn 病)，原发性胆汁性肝硬化，外因性变应性肺泡炎，特发性肺纤维化，胶原血管病
外因性变应性肺泡炎(过敏性肺炎)	所有细胞中淋巴细胞增至 >40% ~60%，CD8 常增高；AM 胞浆泡沫样；浆细胞增多，有时肥大细胞、嗜碱性粒细胞增多	IgM 和 IgG 增多，IgG 成分对病原抗原(嗜热菌)可能具有特异性沉淀抗体活力	药物性过敏反应
特发性肺纤维化	PMN 增高，约占 15% ~20% 嗜酸性粒细胞增多，约占 4% ~6% 淋巴细胞增多，有时达 20%	IgG 增高，单体 IgA 增高 IL-6，IL-8 增高 胶原酶和组胺增高 纤连蛋白增高	常为排除诊断(职业，环境等)
Langerhans 细胞组织细胞病	细胞成分与吸烟者相似：$CD1^+$ 细胞增加(>4% AM)，EM 可见胞浆 X 小体或 Birbeck 颗粒		多数病人都抽烟
肺泡脂蛋白沉积病	AM 胞浆泡沫样	乳样浊液，磷脂比例改变；表面活性蛋白 A 增高	外因性变应性肺泡炎，类脂性肺炎，药物性过敏反应(如胺碘酮)，硅沉着病
嗜酸性粒细胞肺炎	嗜酸性粒细胞增多至 40%		Churg-Strauss，变应性支气管肺曲霉病
肺泡出血(Goodpasture，Wegener)	AM 有铁血黄素沉积		
吸入性(石棉沉着病，纤维，二氧化硅)	AM 中石棉小体或纤维		无症状者应想到亚临床性接触

$A_1AT = \alpha_1$-抗胰蛋白酶；ACE = 血管紧张素转化酶；AM = 肺泡巨噬细胞；CD4 = 辅助性 T 淋巴细胞亚群；CD8 = 抑制性 T 淋巴细胞；EM = 电镜检查；FSC = 游离分泌成分；ICAM-1 = 细胞间黏附分子-1；PMN = 多形核中性细胞。

肺病时，FEV_1 和 FVC 像 TLC 一样都是减低的，但 FEV_1/FVC 之比一般仍正常或增高。限制型肺病的病因如很多毒性和吸入性接触及药物毒性反应所致肺实质纤维化（第 89 章，第 90 章），特发性间质性肺病（第 88 章）等。FEV_1 正常或减低的限制型改变，可能反映胸壁体型改变，胸肌软弱或畸形，胸膜增厚（第 83 章，第 89 章）等情况。

弥散量

测定弥散量（DL_{CO}），意在评估吸入气体通过构成肺泡－毛细血管交换表面的二组织层和一个组织间隙（即 I 型上皮细胞、间质间隙〈不是连续性的〉和血管内皮细胞）的效率。试验是测定在肺毛细血管中运行的红细胞血红蛋白对吸入气体中低浓度一氧化碳的吸收。测得结果需以肺量减低、贫血、吸烟者一氧化碳浓度增高和高原乏氧等进行校正。DL_{CO}能对气血界面作出一般性评估，间质性纤维化广泛或血管阻塞、无血流灌注（如肺栓塞时，第 94 章）或气肿性破坏（第 85 章）使毛细血管表面减少时，测得结果减低。

特定部位取样（包括支气管肺泡灌洗）

肺功能检查是测定呼吸和气体交换功效，而不是呼吸道结构或细胞是否健康，也不是测定汇集在气道中的炎症细胞的代谢与免疫活性。以非介入性方法，即可对气道原位炎症作出评估，如测定呼出气体和呼吸冷凝物 pH 和体内产生的氧化应激标记物（活性氧和氮核素），测定痰中介质（如 IL-8，LTB_4，髓过氧化物酶〈myeloperoxidase〉，IL-6，弹性蛋白酶产物等）。举例来说，COPD 恶化时，检痰可见中性粒细胞增多性炎症，呼出气体中一氧化氮浓度增高，LTB_4 也增多。

以冲洗或对黏膜表面擦拭的方法，在特定部位取样做细胞学检查，结合支气管内膜或经支气管活检，可以取得含活细胞、无细胞分泌物和邻近组织的样本。也可在多个部位取样，以利比较，如比较鼻和下气道黏膜细胞功能，评估变应性疾病。支气管肺泡灌洗（bronchoalveolar lavage）回收的细胞和分泌物，来自气道远端和肺泡腔表面。通过临床的全面检查，结合肺影像检查，对细胞类型的清晰了解，有时已无需再作肺活检（表 82-2）。活检组织和发现的细胞，可用于微量分析，利用按基因表达模式特制的基因芯片（gene chips），对诊断和监测临床病情活动性可能很有帮助。

推荐阅读

Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: New insights. J Allerg Clin Immunol, 2003, 111: 215 – 225.
有关气道修复的新进展。

Ho JC, Chan KN, Hu WH, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 983 – 988.
作者等的研究证明：鼻黏膜纤毛清理功能、拍频和呼吸纤毛超微结构等保护机制都随年龄衰老而减低。

Reynolds HY. Modulating airway defenses against microbes. Curr Opin Pulm Med, 2002, 8: 154 – 165.
有关鼻咽、导气气道和肺泡在宿主防御中作用的综述。

Silkoff RE, Martin D, Pak J, et al. Exhaled nitric oxide correlated with induced sputum findings in COPD. Chest, 2001, 119: 1049 – 1055.
COPD 时呼出一氧化氮与诱生痰检查所见的关系，作者等证明肺功能恶化时，呼出一氧化氮的浓度分数增加。

（孙坚，范皴 译；王贤才 校）

第83章

呼吸控制障碍

Steven A. Shea
David P. White

正常呼吸控制系统

人类呼吸控制系统(图83-1)决定对呼吸肌的神经输出,从而决定呼吸量和形式,达到在代谢率(运动)、呼吸作功(心肺或胸壁病变)及呼吸肌等都可能发生相当改变的情况下,使动脉血气体含量保持在很小的范围内。呼吸节律主要是由延髓和脑桥中神经元控制的,它们接受多方面的传入冲动,不断得到有关血气(如动脉氧分压〈PaO_2〉、动脉二氧化碳分压〈$PaCO_2$〉)、肺和胸壁膨胀、呼吸肌功能等信息。这种传入冲动主要来自颈动脉体(能对PaO_2、$PaCO_2$和pH改变作出回应)、延髓化学感受器($PaCO_2$和pH)、肌梭(muscle spindle)和高尔基腱器官(Golgi tendon organ)(回应呼吸肌活动和胸壁膨胀)以及位于气道和肺的感受器(回应温度、牵拉和压力改变)等。人在觉醒期间,行为对呼吸也有明显影响,包括说话、吞咽和焦虑等情况。本章将着重讨论化学感受器方面的病变(PaO_2,$PaCO_2$),因为这些情况较为常见,临床意义也较大。

觉醒

睡醒而处于休息状态的人,$PaCO_2$一般稳定,相差不到2~4 mmHg(绝经期前妇女稍高,因为孕酮能刺激月经周期中黄体期的呼吸)。$PaCO_2$急性增高超逾休息时水平,呼吸将明显加速,但$PaCO_2$下降时,呼吸减轻不是那样明显。这种"狗腿"形高碳酸呼吸反应(图83-2)使人想到"觉醒的呼吸驱动作用"(wakefulness drive to breathe),它在无化学感受性($PaCO_2$,PaO_2)刺激的情况下也是持续存在的。同样,PaO_2由500 mmHg减至约65 mmHg时,PaO_2下降与呼吸增加即为一双曲线关系。在正常生理范围内,化学控制系统作用微弱,而呼吸的行为控制则相对不受限制。但只要$PaCO_2$增到42 mmHg以上,或PaO_2减至约65 mmHg,呼吸就会迅速增加。由于呼吸回应曲线的形态是与正常血气含量相关,因此回应呼吸不足的是碳酸过多而不是缺氧刺激,促使血气含量恢复正常。但在临床$PaCO_2$和PaO_2同时改变的情况下,缺氧对碳酸过多的呼吸回应也有协同作用。

轻微运动时,呼吸正常增加与CO_2生成直接相关,因此$PaCO_2$不会发生改变。令人惊异的是,化学感受器反馈系统似不参与这样严密的$PaCO_2$控制,因为轻微运动时一般皆无$PaCO_2$及PaO_2改变出现。运动时可能导致呼吸加速的其他机制还有由肢体运动输入的呼吸刺激,发现入肺CO_2气流的感受器输入,混合性静脉化学感受器,条件反射等。但总的说来,运动时呼吸控制情况的认识还是很不足的。

睡眠

入睡后,呼吸控制将发生很多重要改变。在非快动眼(NREM)睡眠期,觉醒和行为对呼吸的影响基本消失,只有化学感受性(主要为$PaCO_2$)代谢系统在控制呼吸。尽管它在睡眠期间作用重要,但由于几方面原因,对$PaCO_2$改变的回应已有不同。首先,整个呼吸-$PaCO_2$曲线右移,只有更高$PaCO_2$水平才能刺激呼吸,故睡眠期间$PaCO_2$可能增高。其次,如$PaCO_2$降至一定水平,呼吸即明显受限,故当$PaCO_2$接近睡醒水平时即常发生呼吸暂停(如在高原即可因缺氧而致呼吸亢进而碳酸过少)。再者,对$PaCO_2$所作呼吸回应的斜率,也会轻度减低。加之NREM睡眠期气流通过上气道的阻力,还常因咽扩肌活动而

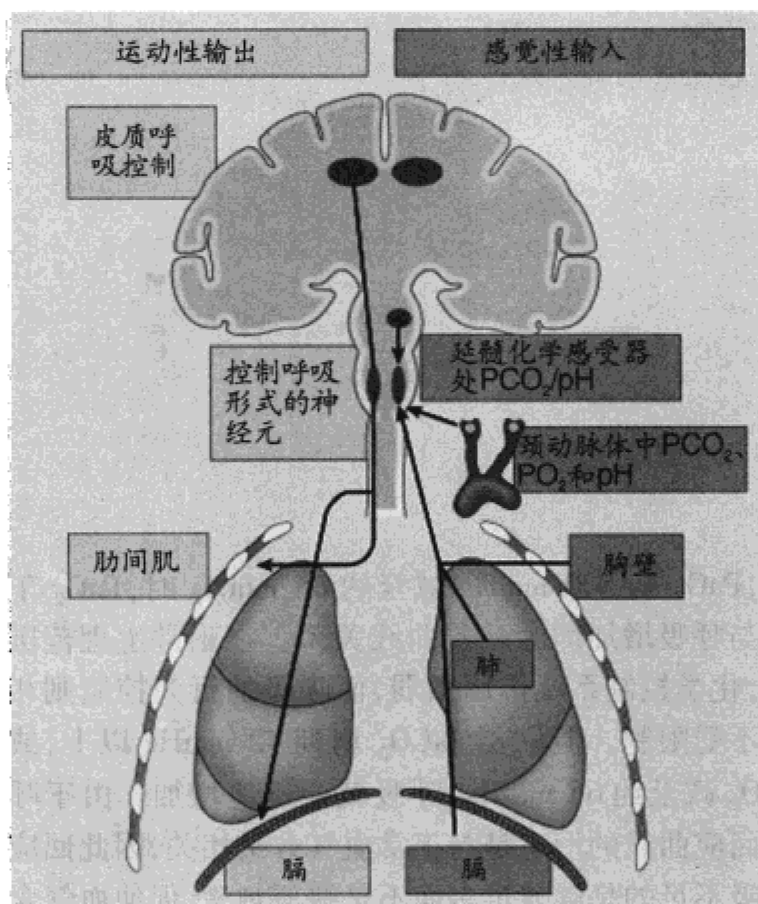


图 83-1 主要传出(左)和传入(右)性呼吸控制途径的简要示意图。图为经脑、脑干和延髓的切面(相关呼吸区以阴影表示),与呼吸器有关的中枢神经系统亦可见到。

增加(第 96 章)。这样的阻力,可能起到重要影响,因为呼吸控制系统在睡眠期间不能对阻力增加作出充分代偿。结果一般就是由于上气道阻力增加而使通气下降。REM 睡眠期呼吸对 $PaCO_2$ 的回应还会进一步下降,但此时行为对呼吸的影响则已恢复。REM 睡眠期,呼吸可能变异极大。睡眠时呼吸控制的这些改变有重要临床意义。由于睡眠时呼吸调控不很有力,因此很多最终可使临床发生重要呼吸不足的病变,在觉醒时未发现,但可在睡眠时表现出来。

呼吸控制失常

与呼吸衰竭的关系

引起呼吸衰竭的呼吸控制失常,碳酸过多的情况比缺氧为多。首先,发生碳酸过多性呼吸衰竭一般是反映呼吸控制(常由缺氧和碳酸过多性呼吸回应的斜率量化;图 83-2)和呼吸作功(呼吸作功增加一般都是肺实质病或胸壁病变所致,包括肥胖在内)的相互作用。化学反应性明显减低或消失时,呼吸器和呼吸作功正常的人亦可发生碳酸过多。反之,如呼吸作功量极大(如严重慢性阻塞性肺病〈COPD〉时即可有此情形;第 85 章),患者虽呼吸控制正常或有力,仍可陷于呼吸衰竭。因此虽然化学反应性减低可以诱发碳酸过多,但何时发生,则常决定于保持呼吸所需的作功量。其次,化学反应性的个体差异也很大,由于遗传差异、既往神经病变(如脑炎、脑膜炎)影响、长期接触缺氧和碳酸过多以及其他尚未充分认识的影响,个体斜率差异可达 6 ~7 倍之多。无论具体病因为何,化学反应性减低加上呼吸作功增加,都会导致碳酸过多性呼吸衰竭。此外,呼吸衰竭的发生快慢也不尽同(第 99 章)。血气含量若干小时内发生的急性改变(如呼吸道感染时),一般就能由病人迅速发现(如感到呼吸急促),从而及早给予有效治疗。反之,呼吸控制减低时,碳酸过多和缺氧可能发生较慢,几无呼吸困难的感觉,早期发现呼吸衰竭也较难。

“单纯性”呼吸控制失常有关的通气不足(无心肺疾病)

肺和呼吸肌功能都完全正常的人,亦可由于对缺氧或碳酸增多的反应能力大为减低而发生呼吸不足。这种情况成人最常见的就是获得性中枢性肺泡通气不足(acquired central alveolar hypoventilation)。界定的含义是:通气性化学反应性能明显减低,呼吸器正常(肺功能正常),亦无肥胖及胸壁病变。由于化学反应性减低,这些病人的动脉血气含量觉醒时波动极大,睡眠时明显加剧。呼吸道感染时通气亦可恶化,尽管

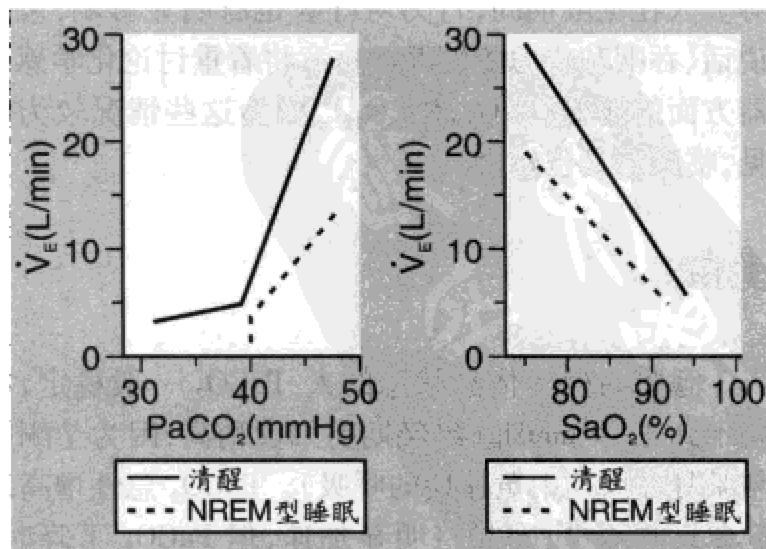


图 83-2 对碳酸过多(左)和缺氧(右)的典型呼吸回应。与觉醒时对比,非快动眼(NREM)期睡眠呼吸回应,快动眼(REM)期睡眠时减低尤甚(图中未表示)。$\dot{V}_E$ = 每分钟呼出气量;SaO_2 = 动脉血氧饱和度。

表 83-1

最常见呼吸控制失常的治疗途径

诊断	治疗途径	特异疗法	显效时间
COPD("蓝喘")	减低呼吸作功	支气管扩张	数小时至数日
		夜间通气	数日至数周
	改善氧合状况	供 O_2	即刻
	呼吸兴奋剂*	罕用	
中枢性肺泡通气不足	改善氧合状况	供 O_2	即刻
	夜间通气	鼻式呼吸机	数日到数周
		膈起动	数日到数周
	呼吸兴奋剂*	孕酮(20 mg tid)	~1 周
		乙酰唑胺(250 mg qid;500 mg bid)	~1 周
肥胖性呼吸不足	减低呼吸作功量	减肥	数月
		鼻式 CPAP	数日到数周
		夜间通气	数日到数周
	改善氧合状况	供 O_2	即刻
	呼吸兴奋剂*	孕酮(20 mg tid)	~1 周
		乙酰唑胺 250 mg qid;500 mg bid	~1 周

*呼吸兴奋剂虽有时用于表中所列情况,一般收效有限,特别是与夜间通气相比。
CPAP = 持续气道正压;bid = 每日 2 次;qid = 每日 4 次;tid = 每日 3 次。

呼吸作功增加有限。因此患者处于慢性缺氧和碳酸增多状态,常有肺心病存在。虽然血气严重失常,患者很少诉述呼吸困难或不适,常以呼吸亢进来矫治碳酸过多。有些(不是所有)获得性中枢性通气不足病人,过去确诊过神经性疾病,化学反应性减低当出于此。

通气不足与呼吸作功增加

呼吸作功增加的病人,亦可发生碳酸过多,患者化学反应性能亦可减低,但未必缺失,最常见的情况如 COPD(第 85 章)。由于气流受阻加剧(呼吸作功增加),呼吸衰竭发生增多,但是肺功能与 $PaCO_2$ 增高肯定不是线性关系。这些病人有时被分为"红喘"(pink puffers)(化学反应性高,血气一般尚能保持稳定)和"蓝喘"(blue bloaters)(化学反应低,常有呼吸衰竭),说明化学敏感性在个体差异上的重要作用。但二者间重合情况也很多,COPD 的碳酸过多是多因素引起的。

肥胖性通气不足("匹克威克型")综合征的特征是病态肥胖,觉醒时呼吸性化学反应功能减低或缺失,一般无肺实质病,睡眠性阻塞性呼吸暂停甚重(第 96 章)。虽然患者觉醒期间对缺氧和碳酸过多的反应减低,肯定会造成血气改变,但发生这种呼吸控制失常的病因仍有争议。有人认为整个综合征都是化学反应性普遍降低引起的,有人则认为阻塞性呼吸暂停使化学感受器失去敏感性,终至发展为觉醒时碳酸过多。

通气不足与神经性疾病

通气不足亦常见于神经肌肉软弱的病人,如运动神经元病,肌营养不良,重症肌无力,脊髓灰质炎,Guillain-BarrŌ 综合征,四肢麻痹等。这些病人由脑干呼吸中枢发放的神经冲动,并不都能充分代偿神经肌肉功能缺陷,特别是在 REM 睡眠期,此时化学感染器的反应性已大为减低,而呼吸辅助肌的作用又已普遍缺失(横纹肌张力减低是此期睡眠的特征)。因此 REM 睡眠期是膈肌功能失常者的潜在易损期。其他能影响呼吸控制的罕见神经性病变如所谓**Ondine 型呼吸困扰**(ondine's curse)(患者不能自动但能随意呼吸)和**锁定综合征**(lock-in syndrome)(患者不能随意但能自动呼吸)。

治疗(表 83-1)

呼吸控制失常的治疗包括:(1)减低呼吸作功量(如支气管扩张剂、减肥等);(2)呼吸兴奋剂如乙酰唑胺(acetazolamide)、孕酮等;(3)供氧;(4)辅助呼吸。虽然从随机对照试验中,这些疗法无一获得"A 级论证"的支持,但减少呼吸作功量是普遍适用的,

虽然未必都能做到。呼吸兴奋剂作用常很有限，特别是中枢性神经缺陷的病人。给氧虽能改善氧合状况，但很少能使碳酸过多获得矫治。辅助呼吸常为首选疗法，特别是对中枢神经缺陷和神经肌肉性病变的患者。正压辅助呼吸虽常以鼻管－面罩的非介入性方式给予，但亦可气管切开进行，视临床情况而定。现在正压呼吸主要在睡眠时使用，使病人在觉醒期间情况较为正常；但改善夜间呼吸，也常使白天碳酸过多的情况减少，这使人想到夜间呼吸不足对觉醒期间碳酸过多的发生也有作用。

推荐阅读

Carroll JL. Developmental plasticity in respiratory control. J Appl Physiol,2003,94:375 – 389.
作者指出：早年生活经历和基因，影响成人的通气反应。

Spengler CM, Gozal D, Shea SA. Chemoreceptive mechanisms elucidated by functional and pathological studies of Congenital Central Hypoventilation Syndrome. Respir Physiol,2001,129:247 – 255.
有关呼吸的化学感受控制中遗传影响和先天性缺陷的评估。

（孙坚，范𫗴 译；王贤才 校）



第84章
哮　喘

Jeffrey M. Drazen

定义

哮喘(asthma)为一病因不明的临床综合征,有以下3项明显特征:(1)复发性气道阻塞,可以自行缓解,或为治疗所致;(2)对非哮喘者作用甚微或无作用的刺激,可使患者发生强烈的支气管收缩反应,即所谓**气道反应亢进**(airway hyperresponsiveness)现象;(3)由不同检测标准阐明的气道炎症。哮喘改变虽是可逆的,但在某些情况下,哮喘时的气道改变也可能是不可逆的。

流行病学和统计

哮喘是极为常见的病变,男女发病数相同,美国成年人中,约7%具有符合哮喘诊断的症状与体征。虽然多数病例都在25岁前开始,实际上人生任何年龄都可发生。

自20世纪70年代以来,在世界范围内,哮喘患病率已增加40%以上。增加最多的,是近年来选择"工业化"生活方式的国家。哮喘患病率总体增加的原因仍未明了,估计与儿童早年缺乏对感染性因素的接触,使得免疫系统向Th1表型发展有关(第4章)。

哮喘也是趋医求治最常见原因之一,美国每年因哮喘而来就医的约1500万人次,每年因此而住院诊治的时间约200万天。每年因哮喘而直接、间接支付的费用在80亿美元以上,其中80%以上是直接用于哮喘治疗的。

病理和发病机制

哮喘与遗传

据双生研究,哮喘遗传率(heritability)约60%,说明遗传和环境都有重要病因学意义。在世界范围内,为哮喘所作以家族为基础的连锁研究已有6项以上,通过连锁研究和病例对照相关研究,已鉴定到两个"哮喘基因",即人类Cr 28上的*ADAM* 33和人类Cr 13上的*PhF* 11。由于哮喘是一种复合病,因此可能会鉴定出很多基因,分别体现表型变异的部分内容。

哮喘的病理

据支气管镜和活检研究,轻型哮喘的病理特征是黏膜水肿与充血,并有Th2表型淋巴细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润。这些细胞产生白介素(IL)-3、IL-4、IL-5,由此构建的微环境,促使免疫球蛋白E(IgE)的合成,这是一种重要的变应性效应分子。上皮和炎症细胞产生的趋化因子(chemokines)如嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)、RANTES①、巨噬细胞炎症性蛋白Ⅰa(MIPⅠa)和IL-8,以及T细胞信号分子T-bet的缺失,可使气道内炎症性改变加剧和持续不已。由于这些炎症性刺激作用,气道壁因Ⅲ型和Ⅴ型胶原在真基膜下的沉积而增厚。更重的慢性哮喘时,

①一种趋化因子,"regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted",即"活化调节、正常T细胞表达并可能分泌的"因子。按即单核细胞趋化蛋白2(MCP-2)。
——译者

由于气道腺体和分泌细胞的肥大与增生以及平滑肌增生和黏膜下胶原沉积更多而使气道壁增厚。哮喘病人的形态测量学研究(morphometric studies)证明：气道壁增厚到一定程度时，就会使气流阻力增加，气道反应性能(responsiveness)增强。严重哮喘时，气道壁显著增厚，还由于高黏滞性黏液和脱落的气道上皮细胞簇混合体的存在而使气道出现斑块性闭塞。

哮喘发作时的气道狭窄，是由于气道管腔对气流的梗阻。现在虽已确知哮喘时气道有炎症细胞(特别是嗜酸性粒细胞)和肥大细胞浸润，但是这些细胞与造成哮喘性气道梗阻的病理性过程有何联系，仍未充分明了。现已提出3种可能的内在联系，但它们并非互相排斥的：(1)气道平滑肌缩窄；(2)气道上皮增厚；(3)气道腔内有液体存在。3项可能机制中最被广泛认可的观点是：气道平滑肌因局部释出生物活性介质或神经递质而缩窄，造成哮喘发作时的气道急性可逆性梗阻。有几种支气管活性介质，被认为是哮喘时气道梗阻的原因。

急性哮喘反应时的介质

乙酰胆碱

由肺内运动神经释出的乙酰胆碱(acetylcholine)直接作用于毒蕈碱 M_1 亚型受体，促使气道平滑肌收缩。提示乙酰胆碱在哮喘时支气管收缩中的可能作用，主要来自这一观察，即阿托品及其同类物用于哮喘的吸入治疗时，有一些支气管扩张作用，但仍不如β受体激动剂。

组胺

组胺(histamine)即β-咪唑乙胺(β-imidazolylethylamine)，被确认为有强烈支气管作用的内源性物质，已有近百年历史。肺内组胺主要来自肥大细胞，哮喘病人气道组织中，肥大细胞至为突出。但以作用强劲的新抗组胺药所作临床研究表明：组胺作为哮喘时的气道阻塞介质，作用是不大的。

激肽

缓激肽(bradykinin)及其有关分子是由血浆中前体物在激肽释放酶(kallikreins)作用下裂解而来的，而激肽释放酶至少有一种是由活化肥大细胞释出的。外源性缓激肽是一种强烈的支气管收缩介质。就是在哮喘介质中，缓激肽也是很独特的：应用外源性缓激肽诱发的呼吸困难感觉，与自发性哮喘发作时病人反应的主要感受很相像。

白三烯和脂氧素

半胱氨酸白三烯(cysteinyl leukotrienes)即LTC、LTD_4、LTE_4 像二羟白三烯 LTB_4 一样，都是细胞活化时靶细胞膜磷脂释出的花生四烯酸经脂氧合作用生成的。产生半胱氨酰白三烯所需细胞蛋白或酶成分，则由脂氧合酶、5-脂氧合酶活化蛋白和 LTC_4 合酶提供。肥大细胞、嗜酸性粒细胞和肺泡巨噬细胞都能通过酶作用由膜磷脂产生半胱氨酰白三烯；专门由多形核白细胞生产的 LTB_4 主要为一趋化分子；LTC_4 和 LTD_4 都是气道平滑肌收缩的强激动剂。以白三烯受体拮抗剂及合成抑制剂所作试验证明它们对慢性持续性哮喘有明显疗效，从而得出白三烯是哮喘反应重要(但非唯一)介质的结论。脂氧素(lipoxins)是花生四烯酸代谢的双重脂氧合酶(lipoxygenase)产物，据信是炎症反应的内源性下调物。但它们在人类哮喘中的作用仍为臆测性。

神经肽

神经肽(neuropeptides)是肺神经的小肽。某些感觉神经末梢轴突中有两种肽：P物质和神经激肽A(K物质)，当这些神经受到适当感觉刺激作用时，这些肽就释放到气道微环境中，与 NK_1 和 NK_2 受体结合，转导信号，促使气道平滑肌收缩；支气管血管渗漏。虽然这些分子能促使哮喘性气道变窄，但对它的特异性拮抗作用并未证明对哮喘有治疗作用。

一氧化氮

一氧化氮($NO^{\cdot}$)是气道上皮细胞和哮喘病人肺中炎症细胞经酶作用产生的。气道中游离 $NO^{\cdot}$ 的半衰期以秒计，与硫醇结合形成RS-NO，即可稳定。$NO^{\cdot}$ 与RS-NO都有支气管扩张作用，能在气道内起稳定作用。但高水平 $NO^{\cdot}$ 如与超氧化物阴离子俱备，则可生成毒性氧化产物如过氧亚硝酸($OONO^-$)，而对气道有损伤作用。哮喘病人呼出气体中，$NO^{\cdot}$ 含量比正常人高，糖皮质激素治疗后减低。因此 $NO^{\cdot}$

在哮喘时的主要作用可能为促炎分子,而呼出气体中 NO˙含量则可作为哮喘时气道炎症标志。

血小板活化因子

血小板活化因子(PAF)是一种磷脂,*sn*-1位上有一醚连脂酸(C_{16}-C_{20}),*sn*-2位有一乙酰基,*sn*-3位有一磷酰胆碱,系溶解PAF经特异性乙酰基转移酶作用产生的,很多炎症细胞包括肥大细胞和嗜酸性粒细胞等,都能生成此物。PAF是通过已被充分鉴定的受体发挥作用的,哮喘时可能对气道反应性能亢进和炎症有诱导作用。此作用虽尚未由药物干预所肯定,但群体调查则已证明PAF在哮喘中的重要作用。日本哮喘中,重型哮喘比例比轻型明显为多,现知有一为PAF降解酶编码的基因发生重要的功能性突变。由于有这种功能失常基因的人,气道微环境中PAF含量较高,哮喘亦更重,因此认为PAF与哮喘轻重有关。

哮喘的生理改变

气道平滑肌收缩,上皮增厚或腔内游离液增多所致气道阻塞,结果都是使气流阻力增加,表现为气道阻力增加(Raw)和整个肺活量气流速率减低。哮喘发作开始时,气道各层次都发生阻塞,随着哮喘的缓解,这些改变也会恢复:先在大气道(即主干、大叶、肺段和亚段等层次支气管),以后是较周边的气道。这种发生和恢复的解剖顺序,也从哮喘发作消失期间的生理改变反映出来(图84-1)。具体说来,当哮喘发作消失时,首先是在肺活量高点处气流速率恢复正常,以后才是低点处恢复正常。由于哮喘是气道病,因此肺的静态压力容积曲线(static pressure-volume curve)并无原发性改变。但在哮喘急性发作期间,气道狭窄至重,可使气道关闭,各肺单元则是在接近最大容积时关闭的,从而引起压力-容积曲线的改变,对胸内某一含气容积而言,弹性反冲作用的减低,也使呼出气流速率更为减低。

哮喘急性发作时,其他因素也影响肺的机械性能。吸气时胸腔压力远低于潮气呼吸时一般必需的4~6 cmH_2O亚大气压。呼气时由于患者力图驱气出肺亦为主动性。因此呼气时胸腔峰压正常只比大气压高出数厘米,此时亦可高出20~30 cmH_2O。吸气时胸腔压力低,气道舒张,呼气时胸腔压力增高则使气道变窄。哮喘发作时压力大幅度波动,加之气道壁机械性能的改变,故呼出气流阻力比吸气气流阻力高出很多。

哮喘急性发作期间,呼吸速率一般都加快。但呼吸急促并非动脉血气组成失常驱使的,而是肺内受体兴奋对呼吸中枢的作用所致。气道狭窄和气流速率提高的综合影响则是呼吸泵机械负荷的加重。发作严重时,负荷加重可使呼吸作功量提高10倍以上,而使呼吸肌陷于疲惫境地。哮喘性气道狭窄的斑片性,使通道(V)与肺灌注(Q)关系失调,从正常优势V/Q单元(比率接近一致)偏移到大量肺泡-毛细血管单元分布,V/Q<1。由此产生的净效应是动脉血缺氧。哮喘时的呼吸加速则反映为通气过度和动脉PCO_2减低。

临床表现

病史

哮喘发作时,患者因呼吸急促及咳嗽、喘息和焦虑不安而趋医求治。病人感觉的呼吸困难程度与气流受阻关系并不密切,而是常受发作的急性程度影响。有时呼吸困难只在运动时发生(运动性哮喘),或在服用阿司匹林后(阿司匹林诱发性哮喘),或因

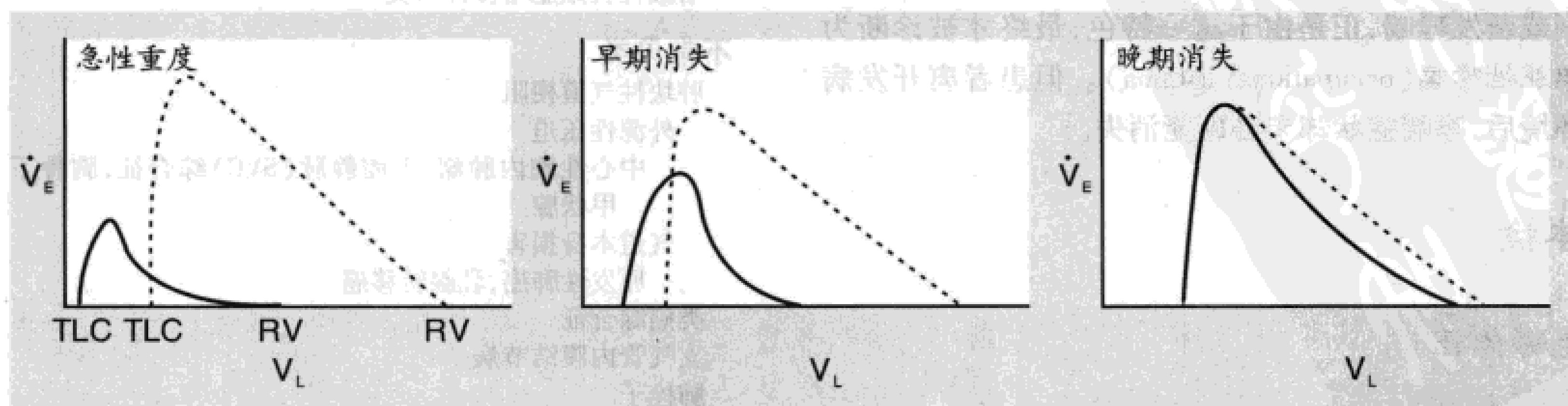


图84-1 各期哮喘时气流-容积曲线示意图。虚线为正常气流-容积曲线,预期与测得的肺总气量(TLC)和残气量(RV)皆在各曲线顶端。V_E=呼气流速;V_L=肺容量。

表 84-1

哮喘的常见职业性病因

高分子量化合物*			低分子量化合物*		
外因	职业	患病率†	外因	职业	患病率‡
动物			**金属**		
实验室动物(大鼠、小鼠、豚鼠、家兔)	实验室工作人员,兽医	中	铂	铂加工业	高
			钒	硬金属业	高
鸡	家禽业		**其他**		
蟹	蟹加工业	中	三金属酐	环氧树脂,塑料	高
对虾	对虾加工业	高	甲苯二异氰酸酯	聚亚胺酯业,制漆业,塑料业	中
牡蛎	蚝农	高			
河蝇	接触江边电厂		北美香柏	木工,家具工,锯木工	低~中
锥蝇	飞行人员	高	叠氮碳酰胺	塑料和橡胶业	中
蜡螟	钓饵饲养	中	甲醛	医务员	
植物、蔬菜			尿素甲醛	绝缘业	
谷尘	谷物加工业				
小麦、黑麦	面包师,碾磨工				
阿拉伯树胶	印刷业	高			
生物酶					
枯草杆菌	去垢业	高			
胰蛋白酶	塑料,制药业	高			
木瓜蛋白酶	打包业	高			

* 高分子物一般认为是通过变应机制引起职业性哮喘。

† 低分子物作为半抗原诱发哮喘;其他诱发机制也有,但尚未充分明了。

‡ 患病率以低(即≤3%接触者)、中(3%~20%接触者)、高(>20%接触者)表示。

仿 Chan-Yeung M. Occupational asthma. Chest,1990,98:148S-161S.

接触某一已知特异变应原(外因性哮喘),也可能未发现确切病因(内因性哮喘)。哮喘也有变异型,患者可能以咳嗽、声嘶或彻夜无眠为唯一症状。通过细致周密的关问,找出激发因素,有助于哮喘诊断的成立,如该激发因素能予避免,则还有助于治疗。多数哮喘病人都反映:吸入气体的温度和湿度迅速改变时,即感呼吸急迫。如气温较低的冬季,患者离开温暖居室即常感气短,而在湿热季节病人进入清凉而干燥的室内(如有空调的剧院),也会感到气短。了解哮喘病人的病史时,一项必须考虑的重要内容是因职业性接触而发生哮喘素质(asthmatic diathesis)的可能(表 84-1)。患者在进入工作场地后,原有哮喘加剧或新发哮喘,正是由于这一特色,最终才被诊断为**职业性哮喘**(occupational asthma)。但患者离开发病环境后,哮喘症状却未必即能消失。

体检

生命体征

急性哮喘发作时的常见症候包括呼吸急促(每分钟常达 25~40 次)、心动过速和奇脉(pulsus paradoxus)(吸气时收缩压下降过甚)。脉搏强弱与发作轻重相关。病人呼吸室内空气时以脉氧计测得的氧饱和度常接近 90%。

表 84-2

非哮喘性喘息的鉴别诊断

常见类
- 急性细支气管炎(感染性,化学性)
- 吸入性(异物)
- 支气管狭窄
- 心衰
- 慢性支气管炎
- 囊状纤维变性
- 嗜酸性粒细胞增多性肺炎

不常见类
- 肿块性气道梗阻
  - 外源性压迫
    - 中心性胸内肿瘤,上腔静脉(SVC)综合征,胸骨下甲状腺
  - 气道本身损害
    - 原发性肺癌,乳腺转移癌
- 类癌综合征
- 支气管内膜结节病
- 肺栓子
- 系统性肥大细胞病
- 系统性血管炎(结节性多动脉炎)

表 84-3

由 PEFR、FEV_1 和 MMEFR 提示的哮喘发作轻重

试验	预期值%	哮喘轻重
PEFR	≥80%	
FEV_1	≥80%	肺量测定无异常
MMEFR	≥80%	
PEFR	≥80%	
FEV_1	≥70%	轻度哮喘
MMEFR	55%～75%	
PEFR	≥60%	
FEV_1	45%～70%	中度哮喘
MMEFR	30%～50%	
PEFR	<50%	
FEV_1	<50%	重度哮喘
MMEFR	10%～30%	

FEV_1＝第1秒钟用力呼气量；MMEFR＝呼气中期最大气流速率；PEFR＝呼出气流高峰速率。

胸部检查

视诊可见哮喘急性发作病人正动用辅助肌进行呼吸，吸气时可见胸部皮肤向肋间隙退缩。胸部叩诊鼓响，由于膈肌运动所致正常浊音改变消失。听诊可闻喘鸣，这是哮喘病人的主要体征，但不能以此肯定诊断(表 84-2)。喘鸣一般以呼气时更响，但吸气时也能听到，特征是多音(复音)性的(polyphonic)，即同时可以听到不止一个音调。同时可能听到的附加音有干鸣和啰音，前者提示气道管腔内有游离分泌物，后者则提示局部感染或心衰。哮喘病人呼吸音减弱或消失提示气流严重受阻。

诊断

实验室检查

肺功能检查

整个肺活量测定期间气流速率减慢，是哮喘发作时主要肺功能改变。呼出气流高峰速率(PEFR)、1秒钟用力呼气量(FEV_1)和呼气中期最大气流速率(MMEFR)等指标，哮喘时皆减低。哮喘极重时，患者可能无法完成肺量测定。此时如能记录到2秒钟用力呼气量，则可推得 PEFR 和 FEV_1。**发作轻重须由气流的客观测定来评估**(表 84-3)，这点的重要性真是怎么强调也不为过，此外再无其他方法，可以得出准确而有再现性的结果。随着发作的缓解，PEFR 及 FEV_1 都能趋向正常，惟 MMEFR 仍明显减低。进一步缓解，FEV_1 和 PEFR 可能正常，而 MMEFR 仍然减低(图 84-1)。即使发作已在临床消失，残留 MMEFR 减低亦非罕见，可能要经过长期治疗，才能恢复。如病人已能合作完成更完整的肺功能检查，则由肺容积测定可知肺总量(TLC)和残气量(RV)皆在增加，经过治疗，TLC 和 RV 改变都可消失。

动脉血气体

轻度哮喘病人无需血气分析(blood gas analysis)。但如哮喘已甚严重，须作长期观察，即应作血气分析，此时患者一般已有低氧和低碳酸血症发生。呼吸室内空气，PaO_2 常在 55～70 mmHg，$PaCO_2$ 25～35 mmHg。发作开始时，一般都会出现适度纯呼吸性碱血症(respiratory alkalemia)；发作时间更长时，则由于代偿性代谢性酸血症(compensatory metabolic acidemia)作用而使 pH 恢复正常。气流中至重度受阻病人，如 $PaCO_2$ 正常，应该引起注意，因为它可能表明呼吸系统的机械负荷已非呼吸肌所能承受，呼吸衰竭行将发生。此时如 $PaCO_2$ 增高，pH 将迅速下降，因为肾脏对此前长时间呼吸性碱血症的代偿，已使重碳酸盐储备枯竭。由于这些事件链可以很快发生，因此对 $PaCO_2$"正常"和气流中至重度受阻的哮喘病人应予严密观察。

其他血液改变

哮喘病人常为特(异反)应性(atopic)，故血中嗜酸性粒细胞常增多。血清 IgE 水平亦常增高，流行病学研究也证明哮喘很少见于 IgE 水平低的人。根据病史提示，可作特异性放射变应原吸附试验(radioallergosorbent test，RAST)，以测定作用于特异性致病抗原的 IgE。少数病例哮喘发作严重期间，血清转氨酶、乳酸脱氢酶、肌肉肌酸激酶、鸟氨酸转氨甲酰酶和抗利尿激素等皆可增高。

放射检查

哮喘病人胸片一般正常。严重哮喘则可出现充气过度,表现为膈肌下移和肺野异常透明。重度哮喘并发症如纵隔积气(pneumomediastinum)和气胸(pneumothorax)皆可由放射线检查发现。除喘鸣音外别无其他附加音的轻至中度哮喘,无需拍摄胸片,但如哮喘甚重至需住院,则应建议拍摄胸片。

心电图诊断

除窦性心动过速外,急性哮喘病人心电图检查一般正常。但严重哮喘时,可能出现电轴右偏,右束支阻滞,"肺型 P 波"(P pulmonale)甚至 ST-T 波改变,发作消失后亦可消失。

痰检

哮喘病人的痰可能清晰,也可混浊而发绿或发黄。痰有颜色不一定都有感染,应作痰涂片革兰染色和 Wright 染色。痰中常有嗜酸性粒细胞。像 Chrcot-Leyden 晶体(晶体化嗜酸性粒细胞溶血磷脂酶)、Curshmann 螺旋(黏液和细胞构成的细支气管管型)、Creola 小体(有纤毛可见的气道上皮细胞簇)等物,都能使痰着色而并无感染存在。

鉴别诊断

年轻病人如无其他共发病而出现气道阻塞加剧与缓解合并嗜酸性粒细胞增多的情况,不难识别为哮喘。支气管扩张治疗迅速收效,一般由此即可明确诊断。但对隐原性发作性呼吸困难,则应作气道激发试验,应由熟悉此项操作的实验室进行。在气道梗阻程度最轻的时候进行激发,可以确定气道反应性亢进之有无和轻重。试验时,让病人吸入剂量逐渐增加的缩支气管性激动剂,或吸入不同强度的干冷空气。哮喘病人到达气道回应终点所需的刺激量,一般比非哮喘者为低。气道反应性亢进高度提示哮喘,但无反应性亢进尚不能排除哮喘的可能,不过在气道反应性未见亢进的情况下,应再追查其他喘息病因(表 84-2)。

预防和治疗

现在还无法防止哮喘素质的发生,但病人一旦有此素质,如有变应性成分存在,则回避变应原也能使哮喘发作的次数减少。

哮喘的治疗应针对气道阻塞和炎症,阻塞消除应

表 84-4

哮喘的门诊治疗

	确定病情轻重		
	轻度间歇性	轻度持续性	中至重度持续性
哮喘症状*	<2×每周	>2 但 <5×每周	>5×每周
夜间醒来	<2×每月	>2×但 <6×每月	>6×每月
峰流可变性†	<20%	>20%	>20%
FEV_1	正常(按年龄、性别及身高计)	≥70% 预期值	<70% 预期值

轻度间歇性	轻度持续性	中至重度持续性
只在必要时吸入中效 β_2 激动剂,选用 · 沙丁胺醇 · 特布他林 · 地布特罗 · 奥西那林	一种调控药 吸入皮质类固醇 或 白三烯 或 奈多罗米吸入剂 或 茶碱 加 必要时 β 受体激动剂吸入	多药合治,选用 · 皮质类固醇吸入 · 长效 β 受体激动剂吸入 · 抗白三烯 · 茶碱 以上足量治疗,使哮喘症状每日需吸入中效 β 受体激动剂在 6 喷量以下

* 每周因呼吸困难症状使活动受限的天数。

† $\frac{\text{下午峰流} - \text{上午峰流}}{\text{下午峰流}}$

由客观检查如 FEV_1、PEFR 等所证实。高峰气流计(peak flowmeters)应用简便,费用不高,几乎所有病例皆可以此完成 PEFR 的测定。哮喘治疗包括两项内容。首先是以作用迅速的缓解剂(如支气管扩张剂),解除急性哮喘的气道梗阻。其次是控制性治疗,即调整哮喘的气道环境,使急性气道狭窄、需要救援性紧急治疗的情况大为减少。

对各个病人来说,哮喘治疗应达何程度,当视病情轻重而定(表 84-4)。现已充分肯定:哮喘是慢性病,除最轻型外,都应长期治疗。以下所述治疗方案,主要根据 1997 年修订的**美国哮喘教育和预防规划**中**哮喘治疗原则**,但不是全文照录。

哮喘轻重的分类

哮喘可按其临床表现的轻重而分为四类。为数最多的是**轻度间歇性哮喘**,此型病人肺功能正常或接近正常,哮喘症状不多,夜间入睡一般皆无困难,需用

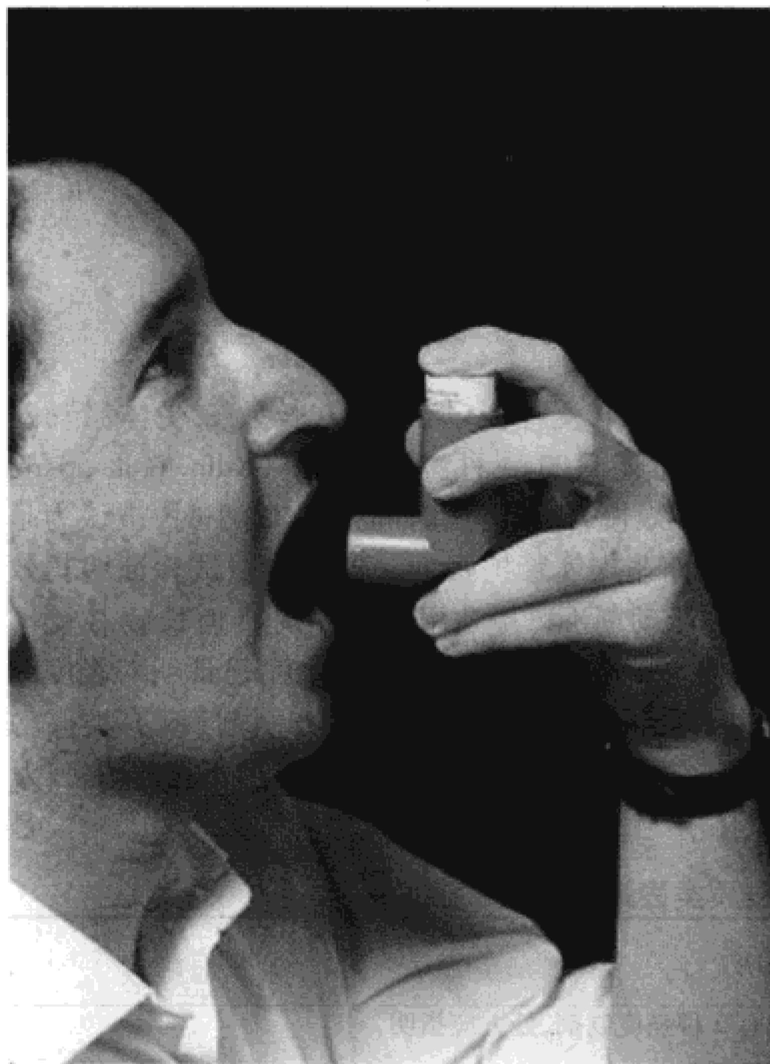


图 84-2 加压控量吸入器。哮喘常用吸入疗法皆有此型器材供应。虽应用方便,但使用控量吸入剂,病人须在喷发和吸入上保持很好的协调性。(由 Forbes CD, Jackson WF: Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London, Mosby, 2003, 惠允引用。)

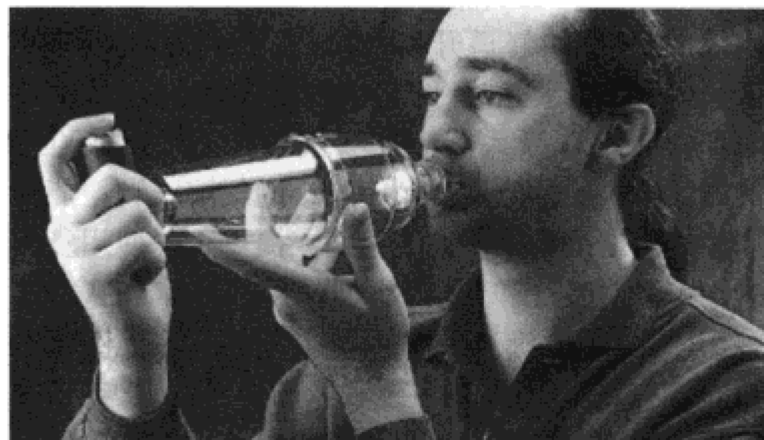


图 84-3 给加压控量吸入器添加大容量"隔板"即扩充腔室。这样可使气溶胶雾化放慢,解决病人的协调问题,还能增加药物在肺内的沉积,减轻对口腔的影响,这对大量类固醇吸入疗法可能也是有益的。哮喘急性发作时,可以数分钟一次,反复给予雾化量支气管扩张剂。(由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003, 惠允引用。)

救援性平喘药物的情况不多。这类病人需用的唯一治疗是吸入性中效支气管扩张剂。实际上,如果病人每年所需 200 - 激发式控量吸入剂不过 8 支,即可使肺功能状态和气道功能保持正常,则无需再来进一步安排长期治疗。**轻度持续性哮喘**病人在多数情况下,肺功能正常或接近正常,但每天都有哮喘症状,每周有 1 ~2 夜不能入睡,需用平喘药的次数较多,每月一支 200 - 激发式控量吸入剂药量已嫌不足。这类病人除救援性平喘药外,尚需佐以调控性药物(controller agents)如皮质类固醇吸入、抗白三烯药、色甘酸钠等。**中度到重度持续性哮喘**病人虽然用上一种调控药,肺功能仍持续处于不正常状态,每天不只一次出现哮喘症状,每周多夜难以入睡。这些病人需用多种平喘药才能使病情获得充分控制,他们的治疗最好由哮喘专科医师主持。

缓解剂治疗

β 肾上腺素能药

β 肾上腺素能药吸入,是哮喘扩张支气管治疗的主体。收缩的气道平滑肌在 $β_2$ 肾上腺素能受体兴奋下舒张。现在已有不同程度 $β_2$ 选择性的 β 肾上腺素能激动剂,可供吸入(以雾化器〈nebulizer〉或控量吸入器〈metered dose inhaler〉吸入;图 84-2)、口服及注射。轻度间发性哮喘病人应以中效 $β_2$ 选择性吸入剂,必要时用药。可由吸入器吸上 2 喷量(two "puffs"),两次

吸入间隔 3 ~5 分钟,使第一口吸入的药剂有足够时间生效,使缩窄的气道开启,这样用药更易到达肺受累区。告诉患者要适度呼出,以极慢节律呼吸(像喝热汤时那样吸气),吸入器应在吸气时开启。以接近 TLC 的方式吸入后,屏息 5 秒,使较小的气溶胶颗粒能在更周边的气道沉积下来。应给病人提供正确使用吸入器的知识。对吸气和开启吸入器协调有困难的病人,很多药厂都有气溶胶"垫片"(隔片)(spacer)提供(图 84-3)。还有更新装置,为改善吸入的协调性,只有当吸入气流达到特定限度时吸入器才能启动。前瞻性随机安慰剂对照试验已有确切证据表明:按既定计划规律性预防性吸入 β 受体激动剂,总体来说没有不良效应,但它们同时也证明:这样做也不比按需治疗收益更多。[●,●]虽然还没有作过前瞻性研究,但是现有证据表明:β_2 肾上腺素能受体精氨酸 16 等位基因纯合子病人,大约每 6 人中有 1 人可因规律性计划性应用中效 β_2 受体激动剂而发生不良反应。

抗胆碱能药

发现阿托品可用于哮喘的治疗,已有百年以上历史。作用机制估计是抑制肺内运动神经释放的乙酰胆碱影响,肺运动神经随迷走神经入肺,进入气道平滑肌。过去由于阿托品对中枢神经系统的不良影响,使其应用受到限制,异丙托溴铵(ipratropium bromide)的推出,已使这些缺陷得到解决,现有定量吸入器可供应用。本品对哮喘时咳嗽亦有良效,还可配合 β_2 受体激动剂吸入,治疗慢性稳定型哮喘,但对急性哮喘性支气管痉挛的治疗,似仍不如 β_2 受体激动剂吸入。

调控剂治疗

皮质类固醇吸入

吸入法应用皮质类固醇,达到一定治疗效果时的系统性影响,比系统用药时少,是持续性哮喘时的有效调控治疗。通过多项设计和执行良好的临床试验,已有明确证据证明这些药物无论对儿童还是成人,都能收到治疗效果。[●]但对业已发生的哮喘,吸入皮质类固醇并不能对病情进展施加影响,因此还只是症状性缓解。美国市场已有多种皮质类固醇吸入剂供应(表 84-5),但指导医师如何正确选择这些制品的切实资料,却很少见到。现有各种制剂,都已证实能有效治疗持续性哮喘,尚待解决的主要问题,是潜含系统性影响,包括儿童的生长迟缓、骨矿质脱失、白内障、青光眼等。所有按建议量应用的皮质类固醇吸入剂共同都有的不良反应是发生口疮,以气溶胶垫片吸入,注意口腔卫生(即用药后含嗽清洗)可使此并发症减少。

抗白三烯剂

抑制白三烯合成或作用的药物,对轻至中度持续性哮喘都是有效调控药,抑制合成的如齐路通(zileuton,Zyflol),抑制白三烯作用的如蒙特路卡(montelukast, Singulair)、普兰洛卡(pranlukast, Onon/Ultair)、扎非路卡(zafirlukast, Accolate)等。轻型病例单用这类药物即可,较重持续性哮喘则可与类固醇吸入联合治疗。

长效 β 受体激动剂

与中效 β 受体激动剂不同,长效 β 受体激动剂美国目前还只有一种:沙美特罗(salmeterol ,Serevent),显效慢,作用持续时间接近 12 小时,被认为是调控剂而非支气管扩张剂。随机对照试验证明长效 β 受体激动剂不可单独用作调控剂。[●]但长效 β 受体激动剂与皮质类固醇吸入联合治疗,已证明对轻度间歇性哮喘有效。[●]固定剂量的复方制剂(既有类固醇又有长效 β 受体激动剂吸入)虽有,但不宜选用,因为

表 84-5

美国现有可用于哮喘治疗的皮质类固醇吸入剂*

类固醇		剂量		说明
通名	商名	μg/发	始量	
倍氯米松	Q-VAR	40 80	2P bid	现有 2 种强度制剂,处方应指明
布地奈德	Pulmicort	200	2P bid	只有干粉剂"Turbuhaler"
氟缩尼松	AeroBid	250	2P bid	
氟替卡松	Flovent	44,110,220	2P bid (44μg/P)	现有 3 种强度制剂,处方时应指明剂量;现有加压控量吸入剂,或用干粉剂

* 2003 年 5 月投放市场的产品。按通名字母排序。

P = 喷量。

它很难把类固醇吸入减至最低有效量。

茶碱

茶碱(theophylline)和氨茶碱(aminophylline)都是中效支气管扩张剂,可用于门诊和住院病人哮喘的处理。茶碱以多种配方出售,每日一次或二次用药皆可。茶碱作用机制尚未充分阐明,可能与对某些类型磷酸二酯酶(phosphodiesterase)的抑制有关。茶碱的应用,因毒性和代谢速率的广泛差异而受到限制,同一个体的不同时间以及群体中不同个体间,都不尽同。因此为使病人得到适当治疗,必须注意监测茶碱的血浆水平。有效血浆浓度宜保持在 10 ~ 20 μg/mL。浓度更高,胃肠、心脏和中枢神经系统毒性发生亦多,如焦虑、头痛、恶心、呕吐、腹泻、心律失常、惊厥发作等。最后这项灾难性并发症,当血浆浓度超逾 20 μg/mL 时即可发生,且无前驱性轻微副作用出现。由于潜含这些致命性并发症,接受氨茶碱静脉注射的住院病人,必须频为监测血浆浓度,病情较稳定的病人,以长效茶碱制剂在门诊治疗,监测频度可稍少。大多数基层哮喘保健医师用药剂量和间隔时间,都应控制在 10 ~ 14 μg/mL 的稳态茶碱水平,以防由于代谢减低而发生中毒。只有中至重型持续性哮喘病人,已以调控剂如类固醇吸入或抗白三烯剂治疗未能充分控制时,才建议茶碱治疗。

皮质类固醇系统应用

中至重型持续性哮喘以及个别原为轻型哮喘突发加剧的病人,系统应用皮质类固醇治疗有效。但其治疗哮喘的机制仍未尽悉。

有关皮质类固醇治疗哮喘的具体药型、剂量和疗程,各家意见仍未趋同。常规治疗无效的非住院病人,推荐的类固醇治疗"节拍"(pulse)是泼尼松(prednisone)始量 40 ~ 60 mg/d,7 ~ 14 日抽减至零。如停用类固醇后,虽加用多种其他调控剂,支气管痉挛仍因失控而复发,则口服类固醇改为隔日一次也比每日用药为佳。虽需住院治疗但估计尚无生命之忧的哮喘病人,开始可静注大剂量氢化可的松(hydrocortisone)2 mg/kg,继以 0.5 mg/(kg · h)持续滴入,12 小时内即可收效。哮喘发作考虑已有生命之忧时,可静脉注射甲泼尼龙(methylprednisolone)125 mg 6 小时一次。以上病例待病情好转后,即应以口服类固醇取代静注给药,口服量亦应以 1 ~ 3 周时间抽减;开始口服类固醇时,应积极推荐以类固醇吸入疗法加入治疗。

其他调控剂

色甘酸钠(cromolyn sodium)和奈多罗米钠(nedocromel sodium)都是非类固醇吸入剂,治疗轻至中度持续性哮喘已证明有效。●对儿科病人以及有明确刺激(如运动或接触变应原)诱发的哮喘,似最有效。抗 IgE 抗体能使病情减轻,改善严重变应性哮喘病人的生命质量。●但它们在治疗方案中应居何种地位仍未肯定。

严重慢性哮喘不能停止大剂量皮质类固醇治疗的病人,有人主张系统性应用金剂(如类风湿性关节炎时)、氨甲蝶呤或环孢菌素。但这些药物都是试用性,不宜常规应用。

特异性治疗方案

合并肺感染

有些病人的哮喘急性加剧可能是由于同时伴有感染,应进行针对性治疗(第 85 章,第 87 章,第 92 章)。

阿司匹林诱发哮喘

约 5% 中到重度持续性哮喘病人因服用环氧合酶抑制剂如阿司匹林及其他非类固醇抗炎药而发生哮喘(第 32 章)。这些病人很多都有难以处置的哮喘及鼻息肉和慢性鼻窦炎,即使不接触环氧合酶抑制剂也会发病。虽然实验室由阿司匹林激起的生理征象能以白三烯通路抑制剂阻断,但它们不能预防临床由阿司匹林诱发的哮喘。因此此型哮喘病人要避开阿司匹林及其他非类固醇抗炎药。

急诊室中哮喘

在急诊室中接待的哮喘病人,除一般生命体征外,还应关注哮喘发作程度的客观检查,包括对奇脉的定量和气流速率测定(PEFR 或 FEV_1)。如发作已为时甚长,来急诊室前已用支气管扩张剂及大量类固醇吸入治疗皆未奏效,应静脉注射类固醇(甲泼尼龙 40 ~ 60 mg)。β 受体激动剂吸入应每 20 ~ 30 分钟一

次，至使 PEFR 或 FEV_1 增至预期值 40% 以上。如 2 小时内仍未达此目的，应强烈建议住院，以便进一步治疗。

病人来到急诊室时，如 PEFR 及 FEV_1 在预期值 60% 以上，则仅以 β_2 受体激动剂治疗，即可能收到气流速率提高的客观改善。如在急诊室治疗已获明显改善，一般可以 β_2 受体激动剂吸入再佐以另一调控剂在门诊继续治疗。

急诊室初测 PEFR 和 FEV_1 在预期值 40% ~ 60% 的病人，可采用介于上述两项疗法之间的方案进行治疗。如进入急诊室后 2 小时内尚未收到客观效果（PEFR 或 FEV_1），应给予更为积极的治疗。

哮喘持续状态

哮喘病人如经治疗 PEFR 或 FEV_1 仍未增至预期值 40% 以上，$PaCO_2$ 增高而气流阻塞指标未见改善，或发生重大并发症如气胸、纵隔积气，皆应住院进行严密监护。患者应频为吸入 β 受体激动剂，静注氨茶碱（剂量可达最高血浆水平），以及大量类固醇静脉注射。面罩或鼻管吸氧，吸入量应使 SaO_2 保持在 92% ~94% 间；F_{IO_2} 更高，致使吸收性肺不张，实于治疗无益。如有感染的客观证据，应给予适当治疗。如治疗后仍无改善，而呼吸衰竭似已迫在眉睫，应加强扩张支气管治疗，以病人最大耐受度为限。必要时可做气管插管，进行机械呼吸，此时治疗目的应是使呼吸保持在维持生命的适度水平，**而不是促使动脉血气含量恢复正常**。故 $PaCO_2$ 60 ~ 70 mmHg 甚至更高，对处于哮喘持续状态的病人也是可以接受的。

妊娠哮喘

妊娠期间哮喘可能加剧、保持或减轻（第 253 章）。孕妇哮喘仍可按通常方案治疗，无需重大调整。但不必要的药物，皆不应用。系统性应用类固醇，尤须少用，以防发生胎儿并发症。有些药物亦应回避，包括四环素（如用于间发感染的治疗）、阿托品及阿托品样药物（可致胎儿心动过速）、特布他林（terbutaline）（本品有安宫作用，自动分娩时禁用）、含碘黏液溶解药（如碘化钾饱和溶液）等。此外，哮喘病人亦不可以前列腺素 $F_{2\alpha}$ 堕胎。

预后

哮喘是慢性复发性疾病。多数病人都会反复发作，肺功能并无重大丧失。但也有少数病人肺功能的明显不可逆性改变已超出肺的正常衰老过程。

A 级论证文献

❶Drazen JM, Israel E, Boushey HA, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. N Engl J Med, 1996, 335: 841 - 847.
规律性按计划应用沙丁胺醇与按需用药治疗轻型哮喘的比较。

❷Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, et al. Regular inhaled salbutamol and asthma control: The TRUST randomized trial. Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. Lancet, 2000; 355, 1675 - 1679.
定时吸入沙丁胺醇控制哮喘的随机试验报道。

❸Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: A randomized, double-blind trial. Lancet, 2002, 361: 1071 - 1076.
布地奈德早期用于轻度持续性哮喘的随机双盲试验。

❹Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung and Blood Institute. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: A randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285: 2594 - 2603.
接受沙美特罗的持续性哮喘病人，皮质类固醇吸入减量和去除的随机对照试验。

❺Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung and Blood Institute. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: A randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285: 2583 - 2593.
长效 β_2 受体激动剂单药与皮质类固醇吸入治疗持续哮喘的随机对照研究。

❻Finn A, Gross G, van Bavel, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111: 278 - 284.
奥马单抗改善严重变应性哮喘病人的生命质量。

推荐阅读

Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med, 2000, 343: 538 - 543.
作者等的研究证明:儿童生后第1年接触多种感染的机会(如在日托站)对今后发生哮喘似有保护作用。

Naureckas ET, Solway J. Mild asthma. N Engl J Med, 2001, 345: 1257 - 1262.
轻型哮喘综述。

Van Eerdewgh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the *ADAM* 33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature, 2002, 418: 426 - 430.
ADAM 33 基因与哮喘及支气管反应亢进的相关性。

(孙坚,范鲶 译;王贤才 校)

第 85 章
慢性阻塞性肺病

Nicholas Anthonisen

定义

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是用于气道慢性进行性阻塞的术语,一般都与吸烟有关,它是不可逆转的,也不是另一特异病因所致。COPD 病人不同程度存在 3 种病理改变,分别与吸烟、慢性支气管炎、小气道阻塞及肺气肿有关。慢性支气管炎虽能由临床确定,小气道阻塞和肺气肿则不是在世时能作出可靠诊断的。COPD 造成的气道阻塞很易测定,当前治疗主要也是减轻阻塞。因此医生们一般都是关注 COPD 综合征,而不是它的确切病理原因。

虽然 COPD 病人经过治疗可以获得改善,特别是因急性感染或遭遇情况而陷于失代偿境地时,但 COPD 就其定义来说,就意味着存在一定程度的固定和不可逆性病变。比较而言,因单纯哮喘(第 84 章)而发生间歇性气道阻塞的病人,治疗后和非发作期有可能恢复正常。

流行病学

COPD 常见,美国约 1600 万人患有此症。它是美国第 4 位最常见死亡原因,由此所致死亡还在增加。COPD 造成的经济损失也极大,虽然很难对此作出准确和肯定的评估。

COPD 的流行态势反映社会的吸烟习惯,美国男子吸烟一直都在稳步增长,直到约 10 年前才开始下降。女子 COPD 过去少见,现已增加,而且由于女子烟民的增多其发病率还在增长中。没有达到 20 包-年以上抽烟史的人,很少会发生有临床意义的 COPD,多数患者至少已有 40 包-年抽烟史。1 包-年即相当于每日抽烟 20 支历时 1 年(第 14 章)。

图 85-1 是以最常用气道阻塞指数(即 1 秒钟用力呼气量或 FEV_1)(第 82 章)表示的已被充分落实的 COPD 发生模型。正常不吸烟男子,30 岁后 FEV_1 每年约减低 30 mL,不会由于呼吸困难而致病废失能。"一般"吸烟者 FEV_1 下降速率虽约高 1 倍,但因进展很慢,在极度高龄前,不致因呼吸困难而陷于病废境地。但在烟民中,约 15% ~20% 的人 FEV_1 下降较快,可达每年 100 mL,正是这些人,中年时期即可发生显症性 COPD。这些人由于某种原因而对烟制品"致敏",故为高危群体。此外还已发现其他一些危险因素,但影响都相对为小,现在尚未发现哪些因素的联合作用,可以使某些吸烟者病情发展远快于他人的情况得到满意解释(第 14 章)。

戒烟可使以后肺功能丧失进度与不吸烟者相同。因此尽早戒烟,即可防止中年出现临床病变。但严重 COPD 病人即使戒烟亦可继续发展。

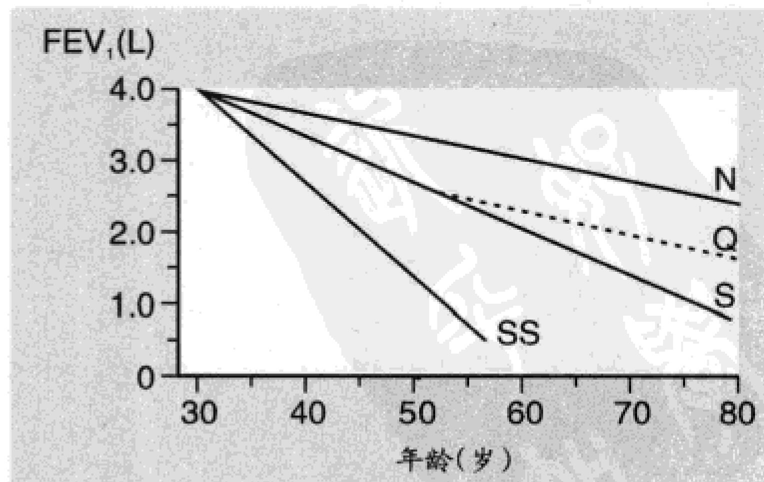


图 85-1 成年期肺功能下降过程。纵轴为 1 秒钟用力呼气量(FEV_1),横轴是年龄。图示正常不吸烟者(N),一般吸烟者(S)和对吸烟敏感(SS)及戒烟者(Q,虚线)的下降过程。FEV_1 < 2 L(正常值的 50%)时出现呼吸困难,FEV_1 降至 1 L 左右时,呼吸困难严重。

发病机制

慢性支气管炎

慢性支气管炎(chronic bronchitis)是一个临床诊断,指在无其他疾病的情况下,至少连续2年中,每年至少有3个月慢性咳嗽和咯痰。35~59岁烟民中,至少1/3有慢性支气管炎,患病率随年龄而增长。

慢性支气管炎的解剖基础是正常较大气道上皮中分泌黏液的腺体肥大增生。这些细胞增大,可见于比不吸烟者更小的气道。黏液分泌细胞扩增的同时,还有低度中性粒细胞增多性炎症,气道平滑肌增加。慢性支气管炎不一定伴有气道阻塞,吸烟者可以发生严重COPD而无支气管炎。但是慢性支气管炎有反复发生急性支气管炎的倾向,而这是可使气道阻塞发展的。

末梢气道病

COPD时气流受阻主要发生在末梢气道即细支气管(bronchioles)。吸烟者细支气管平滑肌、炎症和纤维化增加,可使气道管腔狭窄,管壁增厚。这些气道的异常改变与肺功能是相关的。但这些改变的发生机制,现仍未详。

肺气肿

肺气肿(emphysema)是指导气气道远端气腔即呼吸性细支气管和肺泡由于腔壁破坏而增大。肺气肿有两个重要类型:小叶中心性(centrilobular)和全肺泡性(全小叶性)(panacinar)。前者主要累及呼吸性细支气管,远端肺泡多仍正常;但病情严重时,远端肺泡亦可受累,并入中心气腔。小叶中心性肺气肿几只见于吸烟者,且常发生在肺上叶。全肺泡性肺气肿累及整个肺远端单位,使肺泡和呼吸性细支气管等变形、破坏,全肺各处皆可受累,但主要是下叶。

有些家族早年发生伴有α_1-抗胰蛋白酶(AAT)缺乏的严重全肺泡性肺气肿。AAT是肝分泌的一种急性期血清蛋白,与中性粒细胞弹性蛋白酶(elastase)结合并使之中和,这是肺外周部分含量最丰的抗蛋白酶。吸烟引起的炎症性改变,使活化中性粒细胞征集入肺,释出的弹性蛋白酶即在无AAT的情况下,分解肺组织。AAT缺乏病人弹性蛋白酶与抗弹性蛋白酶的失衡,在某些情况下(如AAT氧化),也可见于并无此酶缺乏的人,但能否以此致病则尚未详。

AAT基因有很多异常等位基因,其中最常见和最重要的称为"Z"。等位基因Z的纯合子(ZZ)(幸甚罕见),血清AAT水平极低,如又抽烟,早年即可发生严重全肺性肺气肿。但如不抽烟,即未必发生明显肺病。杂合子(AZ)较常见,在北欧人口中,约占2%~3%,血清AAT水平约居正常人和纯合子之间;现在还不清楚,这些人是否易发肺气肿。

最大呼气流量减低

呼气流量减低是COPD的标志(第82章)。图85-2是最大呼气流量-容积曲线(maximum expiratory flow-volume curve)和胸内肺与气道示意图。前者以最大呼气动作时肺呼出气流与肺容积对应作图,由肺扩张为肺总容量(totle lung capacity)开始。在模型中,呼气动作是由胸腔压缩促使胸腔和肺泡压力增高

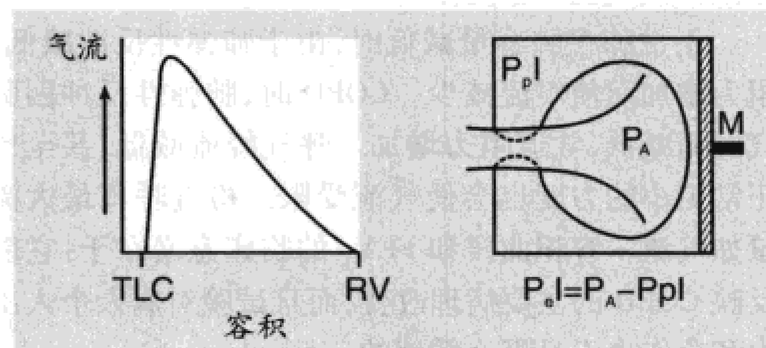


图85-2 最大呼气流量-容积曲线及其解释模型(右)。左为正常人呼气后残气量(RV)呼出前,用最大力度呼气期间从肺总气量(TLC)中呼出气量的函数。气流增至最大值后,随着肺容积的减低而下降。降支很大部分与呼气用力无关,只要它已达到阈界水平。右侧模型中,胸腔以一箱盒表示,呼气肌以活塞(M)表示。肺是箱内的气囊,气道以管道表示,在它由肺外向肺内行进时不断分支。呼气肌压迫胸内容,并使胸膜压(Ppl)增高。肺泡压(P_A)增高幅度亦同,因为它与肺弹性反冲(Pel)时的Ppl相关。由于Ppl和P_A增高,气流出肺达到峰值(峰流)后下降。推动气流的压力是P_A,达到的流量则与气道阻力(R)相关。肺容积减低时,Pel下降,P_A亦随Ppl而相应减低。在肺容积减低时,R亦增高。由于肺容积减低时P_A减低而R增高,大气道中压力低于Ppl,故气道压缩(虚线),使气流受限。加大力度(Ppl)也只能使气道压缩更甚,不会使流量增加。在呼出肺活量约30%时,流量即受限制。此时最大呼出流量即决定于肺的弹性反冲(Pel),是它决定P_A、气流受限节段上游气道阻力和节段的机械性质。

而产生的。呼气时促使气流由气道下行的压力是肺泡压。气流在气道下行时，由于摩擦阻力和气道变窄时气体颗粒的加速，使得压力消失。

呼气开始时，气流锐增至最大（峰流），这与肺的性质和呼气动作强度有关。此后随着肺容积的减低，气流减少，在呼出肺活量约30%时，呼出气流即与呼气动作无关，在不同呼气力度和胸膜压力下保持不变，因为与气流相关的压力已消失在气道下行过程中。因此中心气道的压力低于胸膜压力，气道受到压缩，气流达到最大峰值，此后胸膜压力进一步增高，也使气道压缩更甚。这些所谓气流限制节段（flow-limiting segments）最初只限于中心大气道，但在肺容量小时，肺内气道也有这样的节段存在。在气流受限的情况下，气流能达到峰值决定于上游（肺泡）压力、气道阻力以及受到压缩的气流限制节段的性质。如果肺的弹性反冲力（elastic recoil）减低，肺泡压即相对低于胸膜压，呼气峰流随之减低。气道阻力增加，沿气道下行的压力消耗也增多，呼气峰流减低。此外，还有一种异常现象即气道的异常"松弛"节段，因过早塌陷而使气流异常受限。

正常肺在肺容量减低时，由于肺弹性反冲减低，阻力增加而使气流减少。COPD时，肺弹性反冲因肺气肿而减低，气道阻力增加。呼气峰流减低，甚至比正常更小的力度也会使气流受限。检查呼气最大流量如气流－容积曲线和 FEV_1 的临床意义在于：它能反映COPD的主要病理改变，而且试验对病人个人出力和合作也不是那么敏感的。

临床表现

肺功能

作为COPD特征的最大呼气流量减低，最易由 FEV_1 减低检测到，它比肺活量的减低更大，同样以用力呼气方式测定，称为**用力肺活量**（forced vital capacity; FVC）（第82章）。FEV_1 和FVC都随正常衰老而下降（图85-1），但其比值即 FEV_1/FVC 正常 >0.7，比值减低即表示气道阻塞。吸入支气管扩张剂后，FEV_1 和FVC都可增加，但COPD病人的 FEV_1 仍不能达到正常水平，而哮喘病人则能恢复正常（第84章）。

肺充气过度是COPD的特征，反映肺反冲作用丧失和呼出气流受限。残气量（residual volume）即最大呼气后肺容量常增高，甚至轻型COPD亦可有此改变。功能性残气量即正常呼气末肺容量，中至重度COPD时照例都是增高的。重度COPD时，由于肺反冲作用减低，作为肺最大容积的肺总气量常是增高的。

测定肺泡对微量一氧化碳摄取的一氧化碳弥散量，肺气肿病人由于肺泡表面积的丧失而减低。这是检查肺气肿的最可靠生理方法。

重度COPD时，动脉血常示缺氧，有时伴有二氧化碳（CO_2）潴留。低氧血症一般发生在 CO_2 潴留之前，FEV_1 >40%正常预期值时，很少发生，但如 FEV_1 < 30%预期值，即甚常见。COPD时气体交换失常，是由于肺内不同单元中通气－血流比差异过大。

呼吸困难

呼吸困难（dyspnea）是COPD病人病废的主要原因。病人感到呼吸所需肌力增加，并与达到的通气水平相关（第81章）。正常人即使在最剧烈运动时，也只需用到最大通气量（maximum voluntary ventilation）的60%～70%，不会达到病人那样的程度。

阻塞性气道病患者常把他的呼吸困难说成是吸气困难，这是因为气道阻塞对吸气肌是特别不利的。呼气流量受限在肺容量正常时不能充分呼气，所以病人是在肺容量增高的情况下呼吸的。这种充气过多状态使吸气肌较为失效，因此病人需以更大力度吸

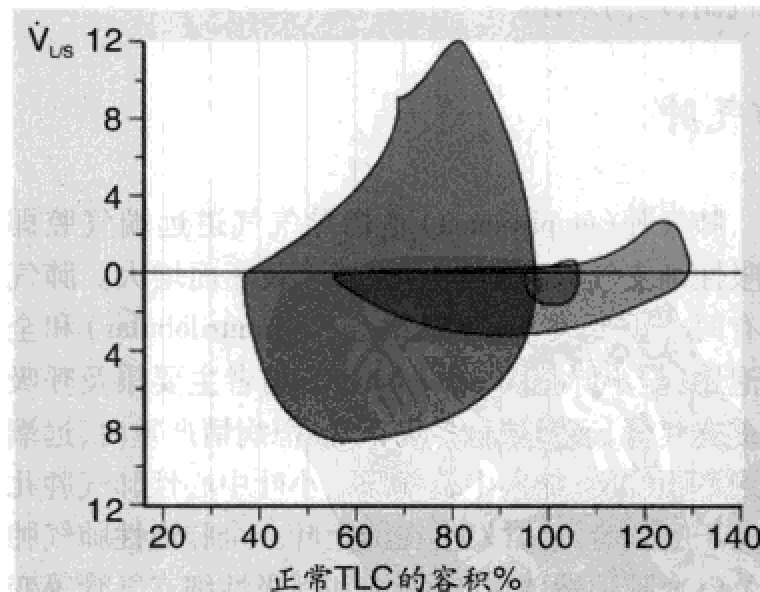


图85-3 严重COPD病人安静休息状态时呼吸（内小圈）与最大用力呼气时流量－容积关系。纵轴是每秒流量（升），横轴是肺容量，以正常肺总量（TLC）的百分数表示。阴影区为正常最大吸气与呼气。患者最大肺容积（TLC）和所能达到的最小肺容积（残气量）皆已明显增高。最大呼气时的呼气流量明显减低，与休息时呼吸的流量相似。这位患者运动时提高呼出流量以增加通气量的唯一方法是在肺容积高于休息状态的情况下呼吸。

气,才能达到所需通气水平,如图85-3所示,该图是以COPD病人休息呼吸时和充分吸气后用力呼气时流量与容积关系对应作图的。在同样肺容积时,休息时呼吸的呼气流量与最大力度时的流量相似。病人增加呼气流量从而提高通气量的唯一方法,就是在高于休息时肺容积的情况下呼吸。

COPD病人呼吸困难程度,一般与FEV_1为反相关性,但气道阻塞程度相似的病人,诉述的呼吸困难程度可能相差极大。仔细检查呼吸困难,是追查COPD病情进展的实用方法。

诊断

病史

COPD发生隐匿。虽然任何有气道阻塞的烟民,都能作出诊断,但患者大多是在感到呼吸困难时才来初诊的。而呼吸困难一般要到FEV_1降至正常约50%时才会出现,此时疾病发生常已数十年。

COPD病人在发生呼吸困难前常有慢性支气管炎史。呼吸困难一般是在急性支气管炎期间初现的。最终呼吸困难转为持续性,经过10~15年,呼吸困难从最初只在激烈运动时出现,发展到任何程度用力时都会出现,终于休息时亦感呼吸困难。喘息也是COPD病人常见的,一般是在出力时,但严重者休息时也会喘息。

COPD病人有周期性加剧现象,表现为呼吸困难、喘息、咳嗽和咯痰加重。痰色常有改变,从日常的白色(黏液样)变为黄色或绿色,有时带有血丝。加剧一般发生在冬季,常与上呼吸道感染偕发,以显症性慢性支气管炎和阻塞严重者更为常见。原因不一,因人、因时而异,但很多都与气道细菌感染有关。COPD加剧是患者住院的最常见原因,发病率甚高。

有些COPD病人体重和肌肉质量减低,特别是肺气肿已甚严重时。体重减轻是COPD病人预后不良的凶兆。

查体

轻至中度COPD时,体检一般正常。重型病例体征虽常甚明显,但无特异性。呼吸频率加速,缺氧及

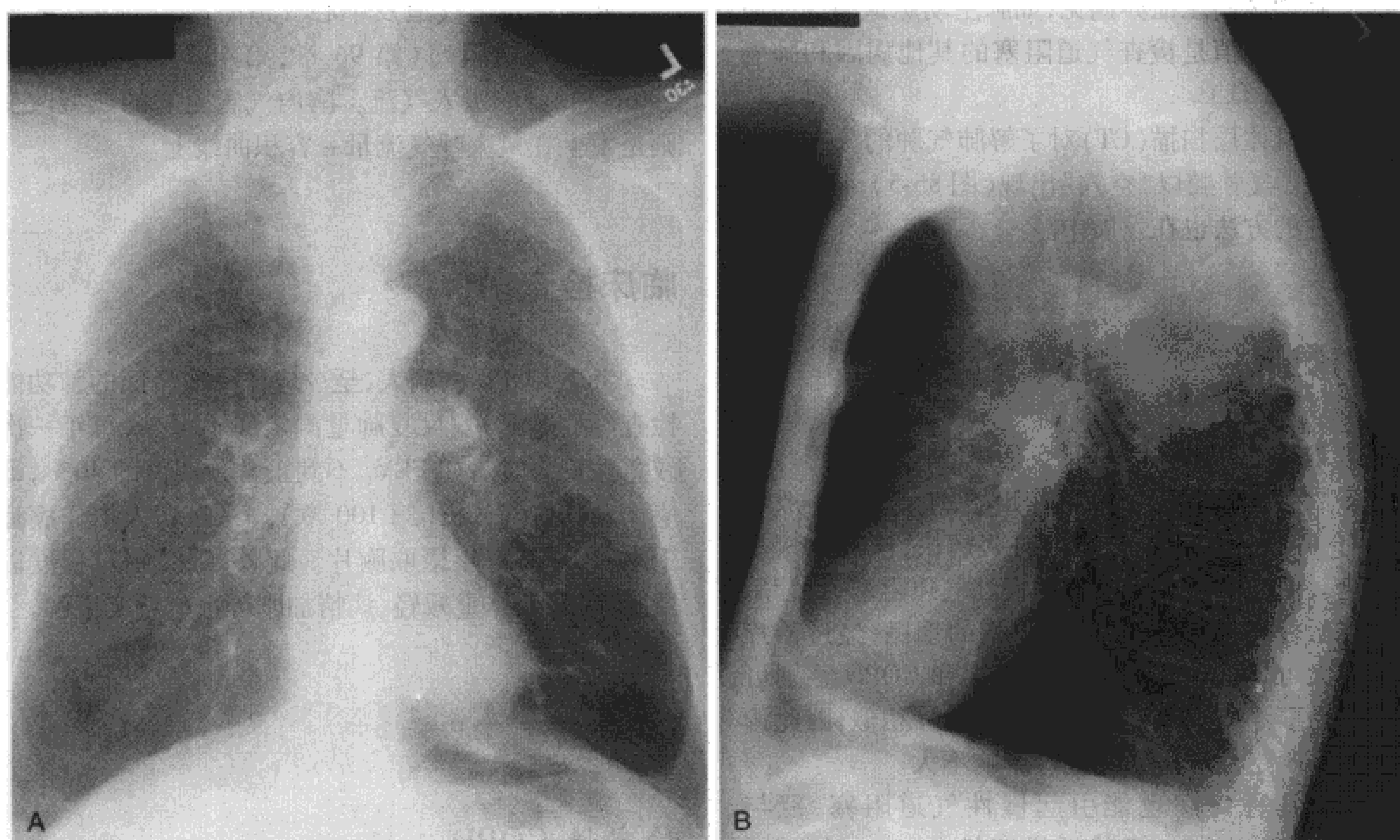


图85-4 肺气肿病人的前后位和侧位胸片。最明显的改变是有关肺容积增加方面的。由于气体增加多于组织而使肺影像发黑。膈肌比正常位置更向尾端,也比正常平伏。由于膈向尾端移位,胸廓横径增大,心脏方位更为垂直,后前位上心脏宽度相对于胸廓而言则是减低的。侧位片上胸骨与心脏及大血管间的空隙增大。

CO_2 潴留病人休息时亦在 20/分以上。与含气过度有关的体征如胸廓前后径增大（“桶状胸”），膈肌相对低位，心音较弱等。重病患者吸气时动用颈部带状肌（strap muscles）。呼吸音常减低，捻发音和喘鸣音皆可听到。缺氧时可有紫绀。

晚期病例因继发肺动脉高压（第 64 章）而导致右心衰竭，常称**肺源性心脏病**（cor pulmonale）。肺心病的体征如肺动脉第二音增强，颈静脉充盈，肝充血，足踝水肿等。

肺量测定

肺量测定（spirometry）即测定 FEV_1 和 FVC，是诊断 COPD 的“金标准”，很易在门诊进行（第 82 章）。吸烟量 20 包 - 年以上的人，如有气道阻塞（FEV_1/FVC <0.70）即可拟诊为 COPD。

放射线检查

常规胸片检查 COPD 不敏感。晚期病例则有充气过度和膈肌平伏，胸骨后气隙增大，心似小而垂悬（图 85-4）。肺纹理增多或减少不一，可能见到薄壁大泡。肺动脉高压征亦偶见，如肺主动脉饱满等。但胸片的主要价值是检查气道阻塞的其他病因和肺癌迹象（第 198 章）。

计算机体层扫描（CT）对了解肺气肿的分布程度意义甚大。气肿腔以“空穴”出现（图 85-5），以 CT 量化肺气肿的方法也在发展中。

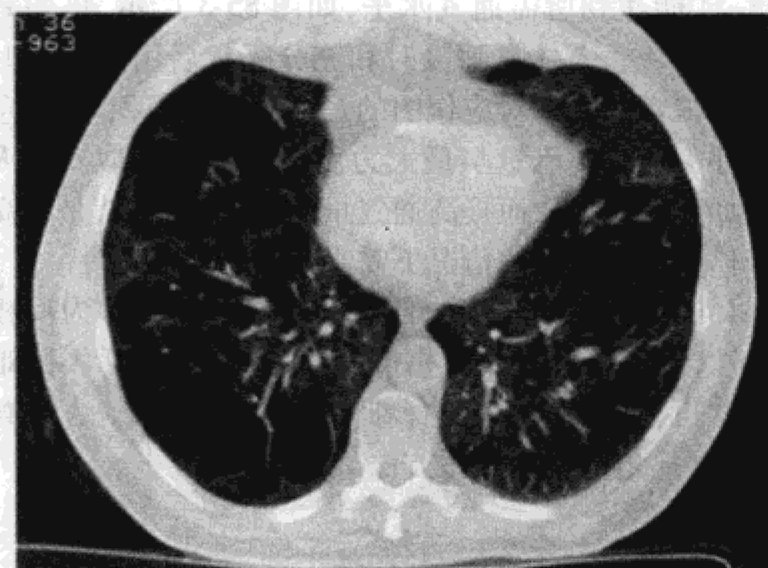


图 85-5 肺气肿病人胸部 1 mm 层面的高分辨度轴向 CT 扫描。肺气肿以肺中多个黑洞出现，周围是比较正常的组织。下叶上段位于两侧的后方。右肺（图中居左）受累更重。

鉴别诊断

最难与 COPD 鉴别的疾病是哮喘（第 84 章），不过大多数病人单由病史即可作出鉴别。哮喘一般早年即有，呼吸困难和喘息发生时起病快，恢复也快且甚完全。但哮喘病人也能发生慢性气道阻塞，治疗后恢复甚微，而有些有慢性气道阻塞的烟民，经过治疗显示很大可逆性。这些病例的哮喘和 COPD 鉴别可能就非易事。所幸哮喘与 COPD 的治疗相似，因此诊断上的不确定性对病人的处理影响不大。

还有几种疾病也能引起慢性气道阻塞，但与 COPD 有重要不同。囊状纤维变性（cystic fibrosis）（第 86 章）和支气管扩张（bronchiectasis）（第 87 章）发病年龄较早，并有特异性放射线改变。嗜酸性粒细胞性肉芽肿（第 235 章）与吸烟及淋巴管平滑肌瘤病（lymphangioleiomymatosis）（第 88 章）有关，但二者胸片都有异常改变，CT 扫描亦有典型改变。闭塞性细支气管炎（bronchiolitis obliterans）（第 88 章）也能引起气道阻塞，但闭塞性细支气管炎的发生情况一般不同于 COPD，放射线改变可能也比 COPD 多。

必须注意上气道及中心气道阻塞与 COPD 的鉴别。胸外气道阻塞（第 96 章，第 468 章）伴有喘鸣（stridor），影响吸入气流。胸内气管阻塞的典型改变则是发生在最大呼气流量 - 容积曲线上。

临床检查

考虑 COPD 的病人，至少应作一次全面的肺功能检查（第 82 章）。反复肺量测定亦不可少，每年一次或急性发病时。如 FEV_1 不到正常预期值的 40%，即应作动脉血气分析（第 100 章）。只在病人拟作癌症手术时，才需每年摄取胸片。此外，呼吸困难程度以及膳食摄入、体重减轻、病情加剧等也应切实了解。

治疗

稳定性 COPD

戒烟是唯一已证明能改变 COPD 病程的治疗方

法。[●]在 FEV_1 >50%(正常预期值)时戒烟,可使显症性疾病不致发生或大为推迟。也许可以说:COPD 病人任何时候戒烟都不是太迟的。

支气管扩张剂吸入可使 COPD 症状缓解,所有能由此获益的病人,都应开予。很多药物都很有效而副作用则很少。短效 β_2 受体激动剂作用出现快,可自行斟酌,用于应急。沙丁胺醇(albuterol)是短效 β_2 受体激动剂的原型,常用剂量为 200 μg(控量吸入器 2 喷量)。异丙托溴铵(ipratropium bromide)是吸入性抗胆碱能药,对 COPD 的疗效与 β_2 受体激动剂同。由于显效较慢,故常以每日 3~4 次、每次 36 μg(控量吸入器 2 喷量)的方案用药。有些病例剂量更大时更能受益,很多病人二药兼用,现已有联合吸入剂供应。作用时间更长的支气管扩张剂如沙美特罗(salmeterol)(50 μg)和福莫特罗(formoterol)(12 μg),作用时间可达 12 小时。还有一种作用时间极长的抗胆碱能吸入剂(每日吸入 1 次)噻托铵(tiotropium)可能也会很快推出。长效支气管扩张剂的疗效虽无疑问,但治疗效果是否比短效药物多次应用更好,则尚未作过严格考核。这些药物的控量制剂,疗效与湿化喷雾剂同而价格较低。

茶碱(theophylline)是供口服的支气管扩张剂,疗效不如吸入剂。有些病人在吸入剂之外,加用茶碱,可使症状缓解;严重呼吸困难的病人不妨试用茶碱。茶碱的有效而无毒的剂量范围比较有限,很多药物和情况都能影响茶碱的代谢。用药时要注意监测血清水平,每日 2 次每次约 300 mg,一般都能达到10 μg/mL 的治疗目标。

吸入类固醇,不能改变 COPD 病人肺功能的长期下降趋势,但类固醇吸入疗法可使 FEV_1 出现一次性小幅(约 200 mL)增加。更重要的是有证据显示吸入

表 85-1

慢性阻塞性肺病急性加剧时的常用药物

药物	用法	剂量	频次
支气管扩张药			
β 肾上腺素能受体激动剂			
沙丁胺醇	控量吸入	100~200 μg	每日 4 次
	喷雾	0.5~2.0 mg	每日 4 次
非诺特罗	控量吸入	12~24 μg	每日 2 次
奥西那林	喷雾	0.1~0.2 mg	每日 4 次
特布他林	控量吸入	400 μg	每日 4 次
抗胆碱能药			
异丙托溴铵*	控量吸入	18~36 μg	每日 4 次
	喷雾	0.5 mg	每日 4 次
甲基黄嘌呤类			
氨茶碱†	静脉注射	0.9 mg/kg/h	静脉输注
茶碱	片剂(缓释型)	150~450 mg‡	每日 2 次
皮质类固醇类			
琥珀甲泼尼龙	输注,以后	125 mg	6 小时 1 次,3 日后
	片剂	60 mg	每日 1 次共 4 日
		40 mg	每日 1 次共 4 日
		20 mg	每日 1 次共 4 日
泼尼松(门诊病人)	片剂	30~60 mg	每日 1 次共 5~10 日
窄谱抗生素			
TMP-SMZ	片剂	160/800 mg	每日 2 次 5~10 日
阿莫西林	片剂	250 mg	每日 4 次 5~10 日
多西环素	片剂	100 mg	首日 2 片以后每日 1 片 5~10 日

* 四价铵抗胆碱能药(如异托铵,格隆铵)优于三价铵化合物(如阿托品),因为副作用较少。

† 氨茶碱有时在负荷量后应用,剂量应视血清中茶碱水平而定。

‡ 剂量因人而异,同一病人亦不尽同。

由 Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2002, 346: 988–994.

表 85-2

专业学会为慢性阻塞性肺病急性加剧提出的治疗建议

	BTS	ACCP 及 ACP-ASIM	ERS	ATS	金标准
发布时间	1997 年	2001 年	1995 年	1995 年	2001 年
声明类型	共识性	循证性系统评述	共识性	共识性	循证评述
诊断检查	入院时建议:胸片,动脉血气分析,全血计数,电解质,尿素氮,心电图,FEV_1,高峰气流,痰培养及药敏	由急诊科住院时建议:胸片 不建议:肺量测定	住院病人建议:FEV_1,动脉血气分析,胸片,全血计数,痰革兰染色及培养,电解质,心电图	建议:确定加剧原因;严重恶化者如虽经抗生素治疗病情仍在加剧,或来自疗养院者应作痰培养	建议:胸片,心电图,动脉血气分析,痰培养及药敏试验(如初步抗生素治疗无效),电解质,血细胞比容
扩张支气管疗法	建议: 门诊病人:β 肾上腺素能受体激动剂,抗胆碱能药 住院病人:β 肾上腺素能受体激动剂及抗胆碱能药,如无效加氨茶碱 IV	建议以大量抗胆碱能药为一线药物,以后再加 β 肾上腺素能受体激动剂	建议:β 肾上腺素能激动剂、抗胆碱能药增量或增加用药次数,严重加剧时考虑氨茶碱 IV	建议:以 β 肾上腺素能激动剂为一线药物,必要时与抗胆碱能药合用;如不能作气雾治疗或已证明无效可予氨茶碱 IV	建议:以 β 肾上腺素能激动剂为一线药物,如未立即收效,加用抗胆碱能药,严重恶化者考虑口服或 IV 甲基黄嘌呤类药物
支气管扩张剂用法	门诊病人:控量吸入(说明) 住院病人:喷雾	用法尚无足够资料评论优劣	控量吸入一般都能收到良好效果,有些病人恶化时更愿喷雾	无倾向性	未讨论
抗生素	建议用于中至重度加剧者:口服以"普通"抗生素(如四环素,阿莫西林)为一线药物,如无效可用广谱头孢菌素或大环内酯类	最佳疗程未详	建议廉价抗生素(如阿莫西林,四环素)疗程 7 ~ 14 日	黏液异常者建议"单纯"抗生素(如多西环素或阿莫西林),但严重加剧者应考虑广谱青霉素或头孢菌素类	痰量多并有脓毒者建议:按当地肺炎球菌、流感杆菌及卡他莫拉菌药敏情况选用抗生素
皮质类固醇	门诊病人除非已在应用、已知有效或支气管扩张剂增量亦无效时,不建议应用 住院病人建议应用(如每日泼尼松 30 mg 7 ~ 10 日)	未长期口服皮质类固醇者建议:系统应用皮质类固醇至 2 周	建议:门诊病人皮质类固醇 0.4 ~ 0.6 mg/(kg · d)口服,严重加剧的住院病人 IV	建议:1 ~ 2 周后再作评估	建议泼尼松每日 30 ~ 40 mg 口服或 IV 10 ~ 14 日
补氧	建议用至 $PaO_2 \geq 50$ mmHg 而 pH 不致 < 7.26;初期可用面罩,$F_{IO_2} \leq 0.28$	建议用	建议提升 $PaO_2 \geq 60$ mmHg,而 $PaCO_2$ 不致 ≥ 10 mmHg	建议用至 PaO_2 刚高出 60 mmHg	建议目标为 $PaO_2 > 60$ mmHg 或 $SaO_2 > 90\%$;给氧 30 分钟后测定动脉血氧分压
胸部理疗及清除分泌物	未作建议	未作建议	建议咳至清痰;在家理疗	建议用于每日痰量≥25 mL 的住院病人	手法或机械性胸部叩击及体位引流对大叶性肺不张或每日痰量 >25 mL 者可能有利;激发咳嗽促痰排出

BTS = 英国胸科学会;ACCP = 美国胸内科医师学会;ACP-ASIM = 美国医师学会 - 美国内科协会。

仿 Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2002, 346: 988 - 994.

类固醇可使病情加剧的次数和程度减低。故病情严重、屡见加剧的病例,应吸入类固醇,剂量也应较大,如氟替卡松(fluticasone)每日 500 ~ 1000 μg。长效 β 受体激动剂与类固醇吸入联合治疗,对症状的控制作用更强,而副作用并不比二者单用时更多。类固醇与长效支气管扩张剂的联合吸入剂近来亦已推出。

很多较早的 COPD 治疗准则是对病情不佳的病人推荐试用大剂量类固醇口服。以上所引证据,已使

这些建议被基本搁置,目前以类固醇口服治疗稳定性COPD虽无令人信服的证据可资支持,但当前仍有很多治疗准则推荐试用类固醇口服疗法。

肺康复计划对COPD病人有利。❸康复计划的主要内容是运动培训。规律运动能改善COPD病人的运动耐量和生命质量。不仅如此,康复计划还使病人学到生活应对技能,提高病人的自信性,减轻焦虑和抑郁。

血液缺氧的COPD病人,家庭氧疗能延长病人寿命,动脉 $PO_2 < 60$ mmHg 的稳定病人,应安排家庭给氧。❶鼻管给氧(2升/分)一般可使血气指标达到允许水平(PO_2 65~80 mmHg)。并无充分证据证明氧气治疗对并无持续性低氧血症的COPD病人有何效益。有些病人白天虽无低氧血症,入睡时则可显露,还有很多严重COPD病人,运动时出现明显低氧血症。因此这些病人可以考虑在睡眠和运动时吸氧。各种给氧系统机动性和费用差异很大,应因人制宜选用。

COPD的手术治疗包括肺移植和肺容积削减术(第97章)。前者的热情正在下降,因为不清楚它能否使病人的生命得到有现实意义的延长。肺容积削减术(lung volume reduction surgery)是切除相当数量的气肿组织(一般是从上叶切除)。此举已使某些病人的肺功能和生命质量明显提高,但风险也大,费用不菲。现在尚未提出确切的选择标准。

一切COPD病人,每年都应接种流感疫苗,❸以防恶化。肺炎球菌疫苗亦不可少,因为肺炎球菌性肺炎对这些病人的破坏性亦大(第16章,第303章)。

COPD的恶化

COPD加剧与肺功能暂时减低有关,呼吸困难加剧即与此有关。加强扩张支气管治疗即甚合理,应予推荐(表85-1)。如恶化同时伴有痰量增加和脓痰,抗生素疗法即可收到明显功效❸(表85-2)。痰涂片和培养一般无何助益,一般都按经验治疗。低风险病人可以廉价抗生素如阿莫西林(表85-1)或复方新诺明(MTP-SMZ)治疗10日,但细菌耐药性已很常见。高风险病人宜选用较新抗生素如新大环内酯类(阿奇霉素〈azithromycin〉第1日500 mg,第2~5日250 mg)或氟喹诺酮类(如左氧氟沙星〈levofloxacin〉每日500 mg;疗程7~10日)。严重恶化时,系统性类固醇治疗已证明可使恢复相对较快,❸可以相当于泼尼松每日40 mg之量,持续10~14日。对能遵从医嘱的COPD病人可给予抗生素和类固醇,以便恶化时自行治疗。

医院或急诊科中见到的严重恶化病例,还应想到其他诊断。COPD恶化需与肺炎(第92章)、气胸(第95章)、肺栓塞(第94章)等鉴别。前面两种一般可由胸片作出诊断。具有典型肺炎症状和体征的病人,特别是明显发热和白细胞计数增多的,可按肺炎给予经验性治疗,直至可以排除该病。COPD病人的肺栓塞可能很难诊断,如疑为此症,应作螺旋CT血管造影(第94章)。

COPD恶化可能与急性心衰(第55章,第56章)很难鉴别,很多高龄烟民可能二者同时发生。右心衰竭时可能鉴别尤为不易,此时病因可能是晚期COPD引起的肺心病,也可能是左心衰竭加剧致使右心衰竭加剧。胸片和心电图是此时最得力的鉴别工具。仔细体检,可能发现左心杂音或左心衰典型体征的 S_3 奔马律。心电图偶亦有助,胸片则可能提供诊断信息。超声心动图能发现引起心衰的左室收缩功能失常、瓣膜性心脏病或舒张功能失常(第51章)。最近发现脑利钠肽(brain natriuretic peptide)水平有助于心衰加剧(水平增高)与COPD恶化及其他情况的鉴别(第55章)。

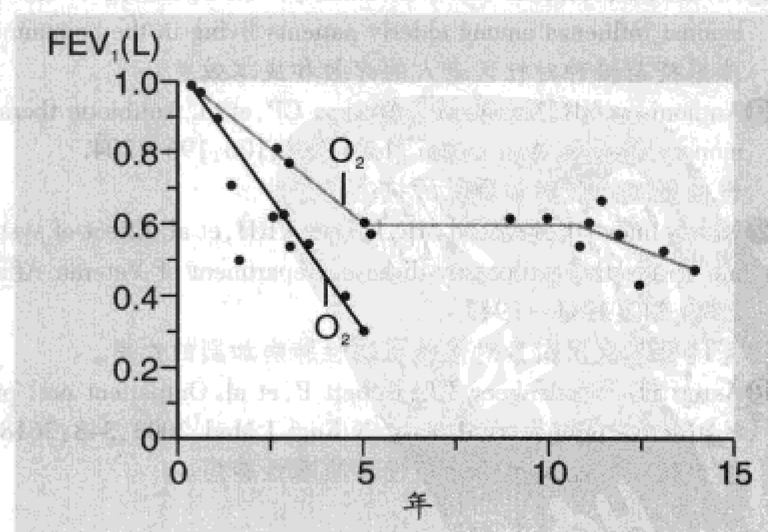


图85-6 本文作者经治的两例1秒钟用力呼气容量(FEV_1)下降的时间过程。初诊时 FEV_1 都约1.0 L,即正常预期值的30%左右。一例病情每况愈下,死于呼吸衰竭。另一例有所减轻后,稳定数年,后又稍见下降。最后死于脓胸合并肺炎。

COPD恶化常与缺氧偕发，而缺氧能引起心衰（第55章，第56章）、心绞痛（第67章）和急性冠状动脉综合征（第68章），易感者可因缺氧而死亡。缺氧还能使肺动脉高压（第64章）及系统性高血压（第63章）急剧恶化。关键是要测定动脉 PO_2，吸氧矫治低氧血症。

COPD严重恶化需住院并予支气管扩张剂治疗，静脉注射抗生素，应用类固醇。应做动脉血气分析，并予吸氧。但须注意：COPD病人未加控制的高流量吸氧有发生 CO_2 麻醉之虞，初期目标应是把动脉 PO_2 保持在60 mmHg左右（第98章～第101章）。能由急诊科出院的病人，每日泼尼松40 mg 10日疗程，可使症状减轻，复发率减低。❽

预后

虽然一般COPD病人病情都会一直进展，但不同病人间，病程也可有很大差异（图85-6）。对COPD病程的两项最重要预测指标是年龄和由 FEV_1 提示的气道阻塞程度。其他重要预后因素还有体重减轻和生命质量不佳。

病情加剧时需住院治疗，特别是需收入重症监护病房，是COPD病人预后不祥的凶兆，这样的病人至少有一半住院后难望再活1年。要向严重COPD病人提出重症监护和人工呼吸的问题，还要了解病人对这些处置和生命护理终止的态度，并记录在案（第3章，第98章）。

A级论证文献

❶Anthonisen NR, Connette JC, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV_1: The Lung Health Study. JAMA, 1994, 272: 1497 - 1505.
戒烟和抗胆碱能性支气管扩张剂吸入对 FEV_1 下降速率的影响。

❷Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. Lancet, 2003, 361: 449 - 456.
沙美特罗和氟替卡松合用治疗慢性阻塞性肺病的随机对照试验。

❸Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, et al. Randomized controlled clinical trial of respiratory rehabilitation. Lancet, 1994, 344: 1394 - 1397.
呼吸康复治疗的临床随机对照试验。

❹Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. Ann Inter Med, 1980, 93: 391 - 398.
持续或夜间给氧治疗缺氧血性慢性阻塞性肺病。

❺Nichol KL, Margolis KL. Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and costo-effectiveness of vaccination against influenza among elderly patients living in the community. N Engl J Med, 1994, 331: 778 - 784.
流感疫苗接种对社区老人的疗效和成本效益。

❻Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med, 1984, 106: 196 - 204.
慢性阻塞性肺病加剧时的抗生素疗法。

❼Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veteran Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med, 1999, 340: 1941 - 1947.
系统性糖皮质激素对慢性阻塞性肺病加剧的作用。

❽Aaron SD, Vandenheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergent treatment of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2003, 348: 2618 - 2625.
门诊病人口服泼尼松治疗慢性阻塞性肺病。

推荐阅读

Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Position paper: Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A summary and appraisal of published evidence. Ann Intern Med, 2001, 134: 600 - 620.
作者等就慢性阻塞性肺病急性加剧的处理发表他们主见的论文，并就已发表文献中的证据进行总结

和评估。

Pauwels RA, Buist S, Calverly PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163:1256 - 1276.

美国卫生研究院和世界卫生组织主持的国际专家组就慢性阻塞性肺病的诊断、处理和预防提出的全面意见,复习文献甚多。

Sethi S, Evans N, Grant BJ, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med, 2002, 347:465 - 471.

论新菌株与慢性阻塞性肺病加剧的关系,强调细菌的病原作用。

(孙坚,范鲅 译;王贤才 校)

第 86 章

囊状纤维变性

Michael J. Welsh

定义

囊状纤维变性(cystic fibrosis,CF)为一常染色体隐性遗传病,是为跨膜传导调节蛋白(CFTR)的编码基因突变所致。此病在美国相对常见,白人发生率为2000~3000人中1例,美国约有此症患者30 000人。估计每20~25名白人中约有1人的CFTR基因带有突变,但携带者是毫无症状的。CF可以累及几个不同脏器,但目前发病率和90%~95%死亡率皆来自慢性肺感染。胰腺功能障碍也是常见发病原因。

历史回顾

对CF的最初认识,可以追溯到北欧的一个传说:"亲吻时感到额头有咸味的孩子是很不幸的,因为他已中了邪很快就会夭亡。"这里说的咸汗,正是一项重要诊断试验和早年夭亡的依据。最先见到的病理和临床报道是1938年提出的,当时称为"胰腺囊状纤维变性"。但很快就认识到肺内病变的严重性和多发性,此后对本病的诊断、临床处理、认识和治疗等都已取得长足的进步。现在患者的中位数存活年龄已接近30岁。

CF不仅是一个重要临床疾病,它的重要性还由于对CF的研究,为揭示和发现遗传病提供了一个很好的范例。由于CF是最早由定位克隆(positional cloning)确定的疾病之一,复习自CFTR基因发现以来临床医生和科学家们取得的进展、存在问题和面临的机遇,可以预示随着疾病相关基因发现的增多,会有哪些事件重复,哪些情况则会发生改变。

发病机制和病理

CFTR基因是1989年定位克隆到的。此基因为一含1480氨基酸的蛋白编码,属"三磷酸腺苷(ATP)结合(binding)盒式(cassette)转运蛋白"(ABC转运蛋白)族。此族中有重要临床意义的是多种耐药性蛋白(MDR)、磺酰脲受体(SUR)、与抗原处理相关的转运蛋白(TAP-1/TAP-2)、Stargardt斑状营养不良蛋白(ABCR)等。虽然大多数ABC转运蛋白是形成膜泵(membrane pumps),GFTR则是形成透Cl离子通道(Cl permeable ion channel)而由磷酸化调节。它有

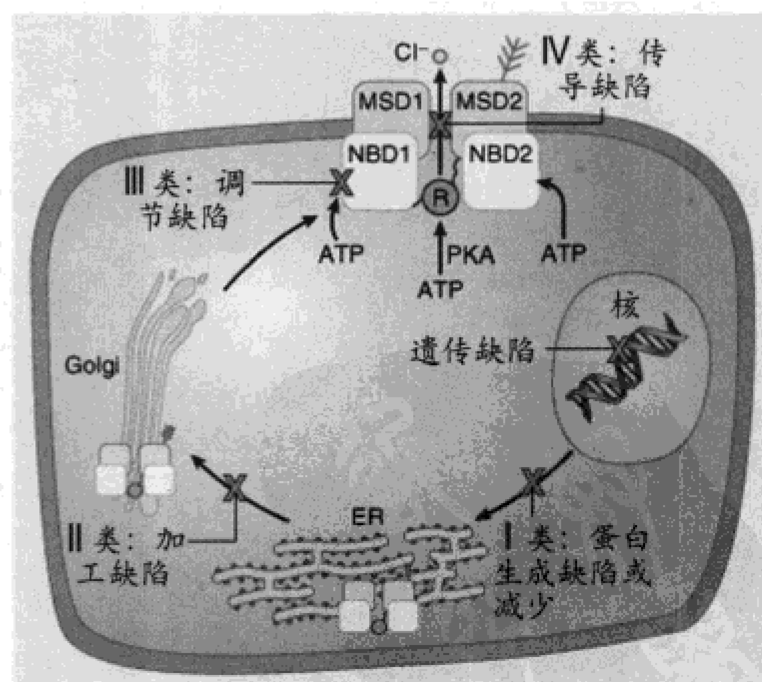


图86-1 上皮细胞中CFTR的生物合成和功能。糖基化以黄色分支结构表示。CFTR功能域标为MSD(跨膜域)、NBD(核苷酸结合域)和R(调节蛋白域)。4种不同的突变皆可导致CFTR功能的丧失。ΔF508突变是II类缺陷。(由Welsh MJ,Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell,1993,73:1251-1254.)

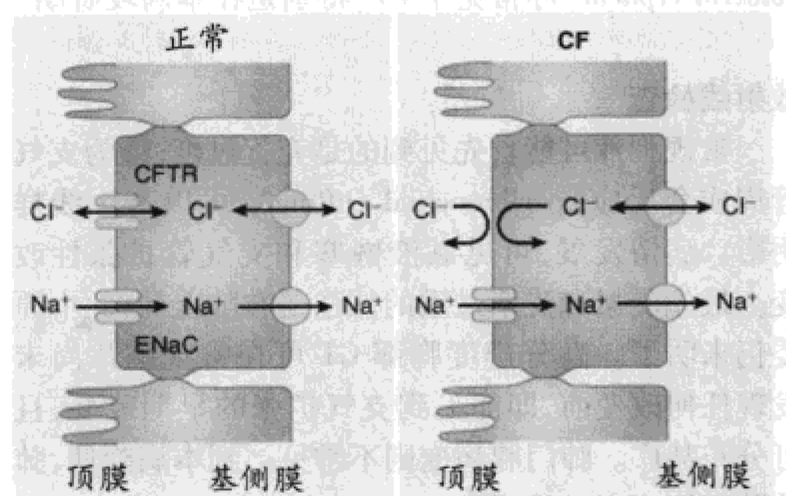


图 86-2 正常和 CF 气道上皮电解质转运模式图。正常上皮顶膜有 CFTR Cl^- 通道和 ENaC Na^+ 通道。细胞与细胞间通过紧密连接的旁道对离子也有一些通透性。

5 个功能域:两个跨膜域(membrane-spanning domains)皆由 6 个跨膜顺序构成,促使 Cl^- 传导孔的形成;两个核苷酸结合域,结合并水解 ATP 以接通离子通道;还有一个调节(R)域,促使通道在环磷酸腺苷(cAMP)依赖性激酶磷酸化下开启。CFTR 位于肺气道、胰腺导管、肠和胆管的上皮顶膜(面向管腔),以及汗腺导管的顶膜与基侧膜(图 86-1)

最常见的 CF 突变是 3 碱基对缺失,导致 508 位苯丙氨酸缺失(ΔF508)。此突变约见于 70% CF 染色体,北欧人后裔中百分数还要高些。该基因已发现 700 种以上其他突变和变异,只有很少几种突变率在 1% 以上。ΔF508 突变的 CFTR 蛋白是在网状内质网中产生的,但因折叠失误而为细胞质量控制系统(cellular quality control system)所识别,阻止其运往 Golgi 复合物转入顶膜,而是引导蛋白体(proteosome)使之降解。ΔF508 蛋白正常虽不被送往细胞膜,但仍保有明显 Cl^- 通道活力。故矫治其生成过程中的缺陷,不失为治疗此症的新途径。现已获悉突变共有四大类别。CFTR 基因Ⅰ类突变造成 CFTR Cl^- 通道活力缺失或减低,是由于终止信号过早出现、移码和剪接部位失误所致信使 RNA(mRNA)不完整。Ⅱ类突变如 ΔF508,是引起错折叠。Ⅲ类和Ⅳ类突变产生的蛋白位置正确,但不能正常开启,或形成的孔道不允许 Cl^- 正常通过。临床疾病的变异性,至少有些是可由特定突变的轻重来解释。但其他基因和环境因素也能影响临床病程。因此目前还不能根据病人的基因型提供准确的预后咨询。

认识到 CFTR 为一上皮 Cl^- 通道,结合受累脏器的上皮生理,就能对本病的发病机制和临床征象有所认识(图 86-2)。汗腺导管对水无通透性,当汗液从分泌蟠管向皮肤表面流动时,即可通过 Na^+ 通道和 CFTR Cl^- 通道吸收 NaCl。CF 病人因无 CFTR 不能吸收 Cl^-,又因保持电中性的需要,Na^+ 亦未能吸收。故到达皮表的汗液 Cl^- 和 Na^+ 浓度甚高。在胰腺导管中,当胰液由胰腺腺泡细胞流向肠腔时,CFTR Cl^- 通道对胰液的碱化和水合皆有重要作用,CFTR 缺失此过程即碍难进行,故小胰管梗阻而使胰酶外出停滞。最终会使胰腺萎缩。类似情况亦见于肝:CFTR Cl^- 通道缺失,小胆管亦因与水分的正常平衡破坏而发生梗阻。男子生殖道中小导管阻塞,似亦可导致输精管、附睾尾与体以及精囊的萎缩、纤维化或缺失。CFTR Cl^- 通道在回肠的盐与水分分泌中亦居中心地位。此过程如被中断,估计肠内容物可因脱水而使新生儿回肠受阻,引起胎粪性肠梗阻(meconium ileus),以后亦可发生远端肠梗阻综合征。

持续性气道细菌(特别是铜绿假单胞菌)感染,是囊状纤维变性时肺病的特征。顽固性感染似由两步发生:首先,囊状纤维变性影响防御机制,引起感染。以后微生物生长特征发生改变,宿主进入慢性炎症状态。

囊状纤维变性引起的宿主防御缺陷只限于肺,其他部位不致诱发感染,为囊状纤维变性病人移植的正常肺,不会发生同一感染。正常肺由于多项防御系统包括黏膜纤毛清除机制、吞噬细胞(巨噬和中性粒细胞)以及天然免疫(先天性免疫)(innate immune)系统等的保护,不致吸入细菌。天然免疫包括溶菌酶(lysozyme)、乳铁蛋白(lactoferrin)、β-防卫素(β-defensins)以及气道披覆的薄液层中所含其他抗微生物蛋白等。肺宿主防御缺陷已有几种假说进行解释。有一种设想是认为 CFTR Cl^- 通道缺失,使得气道表面液层中 NaCl 浓度增高,影响对盐敏感的抗菌因子活力。另一种设想是认为 CFTR 丧失使 Na^+ 和水分吸收增多,故气道表面液量减少,影响黏膜纤毛清理机制。其他设想如认为细菌与气道上皮结合增多、噬菌作用缺陷、黏膜下腺分泌障碍等。这些缺陷可能有利于吸入细菌的生存,故易构成感染。

经过反复感染,囊状纤维变性的肺即有细菌永久定居,最常见的是铜绿假单胞菌。最先进居气道的菌株,常持续存在,也会是终生性的。铜绿假单胞菌在肺中以生物膜(biofilm)形式生存,细菌都被封包在自产的多聚体基质中。这种特殊生长方式,使得细菌能在恶劣环境下持续存在,铜绿假单胞菌生物膜对抗生素极具抗拒性,因此即使长期大量抗生素治疗,也难

以根治铜绿假单胞菌。

慢性炎症伴有以中性粒细胞为主的炎症反应，有认为囊状纤维变性时肺的弥漫性炎症反应可能有别于正常肺。炎症刺激使气道重塑，黏膜下腺肥大，黏液分泌增多。在黏液增多、大量中性粒细胞汇聚和包含DNA、肌动蛋白及其他大分子物的炎症碎屑等共同影响下，产生的稠厚脓痰阻塞气道。由此造成的损伤，即可导致支气管炎、进行性支气管扩张和呼吸衰竭。

临床表现

CF病人年甫数龄即可以种种临床症候而来就医。如新生儿时的胎粪性肠梗阻，婴幼儿时生长滞后，少年儿童阶段的复发性呼吸道感染等。所有这些症状，都可与其他疾病时相似。

肺病

临床征象

咳嗽常为最先出现的症候。最初是间歇性的，有如急性呼吸道病。夜间和醒来时咳嗽加重。有时伴有喘息，婴幼儿中尤多。咳嗽持续时间常比急性呼吸道病的预期要长，而且发生日渐频繁。随着病情的发展，咳嗽渐有痰生，为稠厚的化脓性常带绿色的痰。支气管炎症状可能历时数年甚至一二十年，终因咳嗽咯痰加剧而伴有呼吸困难、食欲不振和体重减低。运动耐量亦随病情发展而减低。急性加剧虽可在积极治疗下好转，但发生频度和程度则仍在增加，终致出现支气管扩张症状（第87章）。体检所见决定于病变阶段。最初肺内捻发音是间歇性的，只在急性发作时出现。呼吸音可因肺充气过多而减低。随着病情的进展，干湿啰音皆甚常见，并为持续性。

实验室检查

痰培养

CF早期气道即有细菌进人，几不可能得到清除。最初常为金黄色葡萄球菌和流感杆菌。以后铜绿假单胞菌亦极常见，常为类黏液种。虽然其他疾病时有时也能培养到类黏液型铜绿假单胞菌，但痰中如有此菌生长，仍应立即想到CF的可能，葱头伯克菌（*Burkholderia cepacia*）亦常见于CF，特别是在本病较后期。

放射线检查

常规胸片可能首先见到的是充气过度，继为支气管周成套反应（peribronchial cuffing），可以产生线样阴影。病情发展，可见黏液嵌塞和支气管扩张性改变。最先受累和受累最重的往往是右肺上叶，此中原委仍未明了。高分辨度胸部CT可在常规胸片尚未发现任何改变前，即能见到支气扩张的早期改变，且可分布甚广。肺门腺病变则不常见。到本病晚期，肺动脉高压改变已甚明显。

肺功能

首先出现的是气道特别是小气道阻塞的改变。肺量测定（spirometry）可见气流速率减低，包括1秒钟用力呼气量（FEV_1）及其与最大肺活量（FVC）之比（FEV_1/FVC）和呼气中段最大气流（MMEF）的下降。残气量（RV）与肺总气量（TLC）之比则常增高。甚至婴儿期即可出现气道阻塞性改变。气道反应亢进甚为常见。随着时间的推移，由于通气－灌注失调，动脉PO_2常减低。PCO_2增高及慢性呼吸性酸中毒则只见于本病晚期。临床常以系列肺量和氧合测定追踪病程和治疗效验。

并发症

气胸

CF合并气胸（第95章）已为人熟知，发病率随着年龄的增长而增加。有时是在胸部放射线检查时意外发现的，但一般皆有胸痛、呼吸困难和咯血等症状。胸壁插管指征，与其他病因性气胸相同。复发率甚高，可能需以胸膜硬化（pleural sclerosis）预防复发。

发生支气管扩张后，咯血即甚常见（第81章，第87章）。最常见的是痰有血丝。大咯血约见于1%病例，常与慢性支气管感染的加剧相随。治疗应着眼于内在肺病，但如咯血已危及生命，手术或支气管动脉栓塞可能也是必要的。

CF病人几皆有指（趾）杵变（digital clubbing），当CF出现症状时，即常能发现杵变。肥大性肺源性骨关节病约见于15%病例，青少年和成人中尤多，可能与肺病的加剧有关。

气道上皮CFTR功能缺失，不仅使肺内气道发生病变，上气道亦难幸免。慢性鼻炎极为常见。鼻窦几皆受累，这可由平片及MRI上的不透线性改变看到，

但急性及慢性窦炎则不常见。约15%～20%病人有鼻息肉,有时应予切除以防鼻阻塞。值得注意的是:由切除鼻息肉分离的上皮细胞,在建立研究发病机制和新疗法的模型系统上是至关重要的。因此如拟切除鼻息肉,应与CF研究中心联系,因为息肉是重要科研资源。

虽然50%以上病人都有烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)抗体,但发生变应性曲霉病的只是少数(第84章,第386章)。如咯出黑褐色痰块,即应想到此症。至本病后期,未被矫治的低氧血症和功能肺的不断丧失,可能引起肺动脉高压和右心衰竭(第64章)。随着病情的加剧,呼吸衰竭(第99章)处理的难度越来越大。由于CF病人是依靠咳嗽来清理气道的,机械通气常收效不佳,故通常只在急性或可逆性激发事件时才会安排机械通气。

胰腺疾病

约85% CF病人发生胰腺外分泌衰竭(第145章)。患者几皆为ΔF508突变的纯合子。有些突变产生的CFTR,残留胰功能似尚能防止胰腺的完全衰竭,但胰一般都是不正常的。腺管梗阻、腺泡细胞丧失和胰酶缺乏,导致蛋白、脂肪和脂溶性维生素吸收不良。大便量多而有恶臭,常难以冲净。听容不治,患者将因胰腺功能不全而致生长迟缓、体重减轻、体质虚弱。体重减轻还可伴有严重呼吸病变和呼吸作功增加。

少数青少年和成人病例发生胰腺炎症状(第145章),特别是尚有一些胰功能保存的人。Langerhans胰岛虽相对无恙,但所有CF病人中,也有约7%病例发生胰内分泌功能不全,成人病例较多。CF病人的显症性高血糖,与1型糖尿病者相似。如发生糖尿病,应启用胰岛素,因为口服药皆无功效。有趣的是,正是由于CF时胰腺疾病的多见,才会发现特发性和慢性胰腺炎病人中CFTR基因有一或二拷贝异常者比预期为高,还有研究发现实验室与临床改变符合轻型囊状纤维变性。

胃肠病

CF病人常有胃肠病症状,但只要正确处理,很少会危及生命。约18% CF新生儿发生胎粪性肠梗阻,对CF实有诊断作用。小肠梗阻、"肠远端梗阻综合征"(约见于3%病人)和间歇性腹痛等则更常见得多。腹痛的另一原因是肠套叠,一般皆需手术。直肠脱垂有时见于儿童,成人不多。

生殖泌尿疾病

95%以上男子皆因中肾管(Wolffian duct)萎缩而致不育。精子仍能生成,故可作体外授精。有趣的是:因先天性两侧输精管缺失而致不育的男子,虽无其他CF症状,但他们中间CFTR基因轻度突变或顺序改变致使功能性转录物数量减少的发生率也是增加的。因此输精管可能是对功能性CFTR减少最敏感的,其次是肺,再其次才是胰。CF女病人生育力减低还由于营养不良、慢性肺感染以及子宫颈口稠厚黏液栓的存在。肺和营养状况已有严重改变的妇女,妊娠期间可能恶化更快。

肝胆疾病

存活时间长的病人,局灶性胆汁性肝硬化似见增多(第150章)。轻重则颇不一,很多病人只表现为碱性磷酸酶的增高。约4%病人发生胆道梗阻病。严重者可有肝脾大、黄疸、腹水和水肿。食管静脉曲张所致呕吐为一严重并发症,可能需做作内镜检查,并对受累血管进行硬化处理。肝功能障碍者可能需做肝移植。

其他改变

CF病人汗中盐分流失可致盐的匮乏,酷热时尤甚。容量缺失和代谢性碱中毒虽不常见,但却是严重并发症。颌下、舌下和黏膜下腺肿大都是体检时常见的。但腮腺则未肿大。成年病例可因营养不良或维生素缺乏而致骨质疏松。面对一种致死性疾病,社会心理问题也是应该引起关注和妥善处置的。

诊断

如有胎粪性肠梗阻、胰腺功能不全、典型肺部症候及近亲中CF病史,应立即想到CF诊断的可能。如有其中一两项,结合汗Cl^-试验阳性,诊断亦几可确立无疑。DNA检查或测定鼻上皮电压,亦有助于诊断,特别是其他检查结果可疑时。

汗 Cl^- 试验

汗液中 Na^+ 与 Cl^- 浓度增高，是 CF 最常见改变之一。汗 Cl^- 应由经验丰富的实验室，以匹鲁卡品（毛果芸香碱）离子透入法（pilocarpin iontophoresis）测定，并都应做复查。汗 Cl^- 浓度 >60 mEq/L，结合主要临床症候，即可足以诊断。只有 2% CF 病人汗 Cl^- 含量是正常的。

遗传试验

如高度怀疑此症，DNA 测试也能为 CF 提供确切证据。现在 DNA 测试已在一些商业性和大学实验室里可以及时提供服务，还可用于检查携带者、遗传咨询及出生前筛检。有些试验可由颊拭取材，从中发现 80 种以上最常见突变，就北欧白人而言，检出率已近 90%。

如汗 Cl^- 试验阴性，染色体亦未发现 CF 突变，有些研究单位以测定鼻上皮电压的方法确立诊断。该试验是检测气道上皮中 CFTR Cl^- 通道功能的。

病程经过

病程中穿插着肺部症候发作加剧和积极治疗后好转的经历。发作加剧的表现是咳嗽频度和程度加剧、咯痰增多和痰色或外观的改变、呼吸困难加重（劳累时尤甚）、食欲减低、胸内郁积感等；同时伴有呼吸加速、呼吸时动用辅助肌、干（湿）啰音和喘鸣音增多等。实验室检查可见肺功能恶化，胸片上出现新的浸润，白细胞增多等。

肺内病变是进行性的。FEV_1 < 30% 预期值，动脉 PaO_2 < 55 mmHg 或 $PaCO_2$ > 50 mmHg 的病人，2 年死亡率在 50% 以上。同样水平 FEV_1 的病人中，女子和年龄较小的病人风险相对较大。

治疗

当前对囊状纤维变性的治疗目标是预防和治疗各种脏器功能失常及症状。对这些病人的积极治疗，已使他们的寿命和生命质量得到明显提高。这在一定程度上受惠于美国囊状纤维变性基金会建立的医疗中心网，为有并发症病人提供的多学科医疗服务。在获取病程信息、鉴定并发症、落实治疗措施和对病人的宣传教育等方面，这些中心也都发挥了重要作用。

抗生素

肺内病变发作加剧，一般皆应胃肠道外应用抗生素，严治 2～3 周。首选抗生素应视痰培养和药敏试验而定。铜绿假单胞菌是特别常见的病原菌，故常以氨基糖苷与 β 内酰胺抗生素联合治疗。出现耐药菌株是一严重问题，特别是就铜绿假单胞菌和洋葱伯克菌而言。

虽然铜绿假单胞菌很难被根治，但通过严格的抗生素静脉注射疗法，减少细菌净负荷，仍可收到重大效益。随着细菌数量的减少，气道炎症减轻，气道破坏及其伴随的系统性症状皆可减轻。治疗效验则由症状、肺功能和某些病例痰菌定量计数的改善作出评估。治疗期间，血清氨基糖苷浓度需频为测定，因为 CF 病人由于清除率提高和分布容积的增加，所需抗生素剂量常比一般为高。

喹诺酮（quinolone）类抗生素因能口服而引人关注，遗憾的是，铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌中，耐药菌株已甚常见，抗生素长期维持治疗或每季用药，以抑制慢性感染和支气管扩张的发生，亦在研究中。这样处置的潜在风险是可能促使抗菌性更高的菌株更快发生。

抗生素吸入疗法也很诱人，因为吸入能使气道表面和黏液中药物浓度达到很高水平。应用优质雾化器，吸入大剂量妥布霉素（tobramycin），可使铜绿假单胞菌密度减低，FEV_1 提高。

胸部理疗

胸部叩击和体位引流，是清除脓性分泌物的主要途径。近来推出的其他理疗以及充气背心的高频胸部按摩、气道翼阀振荡等，对某些病例亦有助益。

支气管扩张剂

β 肾上腺素能受体激动剂和抗胆碱能药（第 84 章）的疗效，已为短期研究所证明。发作加剧和住院病人，应考虑支气管扩张疗法。但长期支气管扩张是否有益，尚有争议。

脱氧核糖核酸酶

中性粒细胞释出的DNA形成长纤丝，造成CF病人的痰质黏稠。吸入重组人类脱氧核糖核酸酶Ⅰ(recombinant human deoxyribonuclease Ⅰ)分解DNA，可以提高咯痰量，为减少呼吸道发作次数而需用的抗生素静注疗法亦可减少。❷有脓痰和气道阻塞症候的病人，有时亦需做此治疗。

抗炎药

有些研究发现糖皮质激素能使肺功能改善，但因不良反应甚多而应用渐少。❸有人报道极大量布洛芬(ibuprofen)可使FEV_1下降速率减慢，但应对血清浓度频为监测，长期应用是否安全可行，尚未见到报道。

胰酶和营养

胰腺功能失常频发，说明胰酶在营养中的重要地位。进餐时应以肠衣胶囊形式给予酶剂。胶囊数可按体重增减、腹部疼痛和大便性状等酌为调整。大剂量缓释胰酶已发现与结肠狭窄有关。脂溶性维生素A,D,E,应常规服用，维生素K则可在出血或矫治凝血酶原时间延长时穿插应用。鼓励患者应用平衡膳食，鼓励增加总热量。有些儿童和食欲不振的成人病例，可由经皮胃或十二指肠造口术补充营养。因为一般说来，营养状况愈好，肺功能下降愈慢。

其他考虑

炎热季节注意充分补盐。运动对心血管系统、体质调适和咳嗽排痰皆有好处，应予鼓励。免疫接种(包括流感疫苗)亦不可少。血氧不足者应给氧。吸烟(包括被动吸烟)皆应回避。其他空气污染也会有不良影响，但其在肺功能减退中有何作用，仍待澄清。FEV_1 <30%预期值的病人，应考虑肺移植(第97章)。

新疗法

从理论上说，治疗此病的最简易方法是为受累细胞引入一个正常CFTR基因或cDNA。气道细胞约5%～10%得以矫治，就能使电解质转运缺陷得以补救，气道上皮即可清除局部吸入物。在动物和人类应用重组病毒和非病毒载体所作研究证明基因转移是可能的，但目前还不是很有效。其他问题还有表达的持久性有限，有些载体会引起免疫反应。这方面的研究确已取得长足的进步，基因治疗成功可望成为现实。其他实验途径还有调节气道上皮离子转运，补偿CFTR Cl^-通道的缺失。阿米洛利(amiloride)虽能抑制Na^+转运，但多家医疗中心的试验都发现对照组与阿米洛利组肺功能减低速率并无差异。把含ΔF508突变的CFER再引入细胞表面(Ⅱ类突变)，抑制终止突变(stop mutations)(Ⅰ类)以及增加细胞表面通道开放(Ⅲ类)等治疗途径，也在研究中。

预后

CF治疗方法还在改善中，约半数CF病人已达成年。由于采取积极治疗措施，注意到治疗复杂病变时对多处脏器的影响，以及对早期肺病的精心监护与治疗，已使CF病人的寿命和生命质量大为提高。

A级论证文献

❶Ransey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med, 1999, 340:23-30.
间断性妥布霉素吸入在囊状纤维变性病人中的应用。

❷Fuchs HJ, Borowitz DS, Christtansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med, 1994, 331:637-642.
重组人源DNA酶雾化吸入对囊状纤维变性病人病情加剧和呼吸症状的作用。

❸Eigen H, Rosenstein BJ, FitasSimons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. J Pediatr, 1995, 126:515-523.
囊状纤维变性病人隔日泼尼松疗法的多中心研究。

推荐阅读

Davies JC, Geddes DM, Alton EWFW. Gene therapy for cystic fibrosis. J Gene Med, 2001, 3:409-417.

基因疗法治疗囊状纤维变性及其他疾病的前景和障碍。

McKone EF, Emerson SS, Edward KL, et al. Effect of genotype on phenctype and mortality in cystic fibrosis: A retrospective cohort study. Lancet, 2001, 361:1671-1676.

基因型对囊状纤维变性表型和死亡率影响的回顾性队列研究,发现Δ508突变的纯合子预后一般不如复合性杂合子病人。

Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. Lancet, 2003, 361:681-689.

囊状纤维变性综述,重点讨论肺部表现。

Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR, et al. Quorum sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. Nature, 2000, 407:762-764.

作者等研究证明囊状纤维变性时铜绿假单胞菌感染是生物膜感染,并对其意义进行了讨论。

(孙坚,范鲱 译;王贤才 校)



第87章

支气管扩张和局限性气道或肺实质病

Alan F. Barker

支气管扩张

病理生理和病因

支气管扩张(bronchiectasis)是主支气管和细支气管的获得性病变,以支气管壁持久性异常扩张和破坏为特征。患区可见透壁炎症、黏膜水肿(圆柱状支气管扩张)、坑口样和溃疡形成(囊状支气管扩张)并有支气管血管再生、反复感染所致瘢痕形成或梗阻性变形(曲张性支气管扩张)等改变。梗阻常引起梗阻后肺炎而使肺实质遭致暂时或永久性损害。诱导支气管扩张需要两项因素:(1)感染性侵袭;(2)引流障碍,气道梗阻和(或)宿主防御缺陷。

异物吸入所致气道梗阻

临床所见导致支气管扩张的气道梗阻情况如过去吸入异物及淋巴侵占(中叶综合征)。作为异物吸入后发病而发生的支气管扩张,一般都在右肺以及下叶或上叶后段。虽然它不如反复及严重感染常见,但确定气道梗阻(如异物吸入所致)的存在甚为重要,因为手术切除即常能获根治。虽然印证或承认吸入的情况实不多见,但如有气哽和咳呛发生或原因不明性喘息、咯血史,即应想到异物的可能。

吸入颗粒性物主要与意识状态改变有关,如由于卒中、癫痫发作、醉酒、紧急全身麻醉等情况时。吸入的异物常为未经咀嚼的食物或部分牙齿或牙冠。治疗迟延、无效及营养不良可使肺炎时间延长从而引起局灶性支气管扩张。

体液性免疫缺陷

低丙种球蛋白血症(hypogammaglobulinemia)病人一般自儿童时期起即屡有窦肺感染发生。成年后则屡有包括"鼻窦炎"和"支气管炎"之类病变发生。确诊体液免疫缺陷的重要性在于:补充γ-球蛋白,即可减少甚至防止呼吸道感染和肺损害的发生。如免疫球蛋白(Ig)G、A、M含量低于正常值5%~10%,应静脉注射免疫球蛋白增强剂,孤立性IgG缺乏时,可能需做体液效能测试,如对流感杆菌及肺炎球菌疫苗的血清学反应,帮助确定低水平是否有功能。

囊状纤维变性

囊状纤维变性(cystic fibrosis,CF)的主要呼吸道病变是鼻窦炎和支气管扩张。成人CF可能以支气管扩张为其唯一表现。提示此症的线索是胸片显示上叶受累和痰培养为黏液型假单胞菌或金黄色葡萄球菌。

YOUNG综合征

此征的临床表现与CF相似,包括支气管扩张、鼻窦炎、阻塞性无精症(obstructive azoospermia)等。患者常为中年男子,因检查不育而被发现的。但他们没有汗Cl^-增高、胰腺功能不全及遗传改变。病因仍待阐明。

风湿性疾病

类风湿性关节炎和Sjögren综合征皆可伴有支气管扩张(第278章,第282章)。虽然多数病例发现支气管扩张时,风湿症候已甚明显,但也有些人只有轻度关节病。支气管扩张的存在,可使与呼吸道感染有关的死亡率增加。

纤毛运动失常

纤毛运动障碍最初是在Kartagener综合征(右位

心、鼻窦炎、支气管扩张)病人的呼吸道和精子中报道的,但还有很多其他病变的患者,亦可出现纤毛运动失常(dyskinetic cilia),致使黏膜纤毛清除功能不良、呼吸道反复感染终致支气管扩张。纤毛运动改变已发现与几个基因引起的蛋白失常有关。

肺感染

很多肺感染都与支气管扩张的发生有关。有些人估计是病毒或支原体感染导致呼吸道反复感染和支气管扩张的。除了对组织的直接损伤外,毒性感染(结核)后发病还可包括支气管周围淋巴结肿大和干酪化以及诱导细菌移生的气道损害(第 341 章)。近来从获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)(AIDS;第 415 章)患者的支气管扩张,发现反复感染和宿主防御缺陷交相影响,可使破坏性损害发生更快。儿童时期百日咳(pertussis)(第 316 章)作为支气管扩张的发生机制,已是历史陈迹了。现在仍未明了的是:这些孩子是否有过继发性细菌性肺炎。鸟胞内分枝杆菌(MAI)传统上被认为是异常宿主(艾滋病)和已有肺损害(大疱性肺气肿)者的继发感染病原体,但正常宿主的原发性 MAI 感染(第 342 章),估计也能发生支气管扩张。有慢性咳嗽和中叶或舌叶受累的 55 岁以上白人妇女中亦有此症发现。

变应性支气管肺曲霉病

曲霉(*Aspergillus*)亦与支气管扩张有关(第 386 章)。如病人有长期哮喘、支气管扩张治疗无效并有咯出痰栓或黏液性脓痰史,即应想到此症。变应性支气管肺曲霉病可能是对原有曲霉的超免疫反应(hyperimmune reaction),真菌毒素和炎症介质所致气道损害,甚至是直接感染造成的。

抽烟

抽烟作为支气管扩张的病因尚待证实。但吸烟和反复感染可使肺功能恶化,并使已有病变的发展更为加速。

临床表现

患者常反映由于"支气管炎"反复发生而一再接受抗生素治疗(第 360 章)。多数病人都有每日咯出黏液脓性稠痰、间发性咯血、胸膜炎和气促等症状。支气管扩张时,出血又甚活跃,常伴有急性感染性事件,系支气管黏膜表层新生小动脉损伤所致。胸部检查可见捻发音、干鸣、喘鸣等。杵状指(趾)则罕有之。

诊断性检查

诊断性检查的目的是证实支气管扩张的诊断,确定**可治性**(trentable)内在病因,进行功能性评估(表 87-1)。为落实诊断,胸部影像检查皆不可少。但疑为支气管扩张病人中,能找到确切病因的,不到 50%。

胸部放射线检查

多数支气管扩张病人胸部放射线检查皆不正常,结合临床所见,即足以作出诊断。提示但尚不足以诊断的放射性改变如盘状肺不张、气道扩张与增厚(轨

表 87-1

支气管扩张相关病变的诊断特征

病变	诊断试验	异常结果
免疫缺陷	IgG,A,M 定量	皆减低,偶为孤立性 IgG 减低
纤毛运动失常	呼吸道黏膜活检(电镜检查)	纤毛柄或支撑破坏或缺失
支气管肺曲霉病	IgE	增高,常 >1000
	Ⅰ、Ⅲ型皮试;沉淀素	阳性
	痰真菌培养	约 50% 时间阳性
鸟胞内分枝杆菌	痰分枝杆菌培养或 DNA 探针	约 2/3 病例阳性
囊状纤维变性	汗 Cl^- 测定	>55% ~60 mEq/L
	痰培养	铜绿假单胞菌
	遗传检查	ΔF508
异物吸入	支气管镜检查	肺叶或肺段阻塞

道或平行线征;横断面上环形阴影)以及可能反映黏液脓性痰栓的外周不规则阴影等。异常改变的分布情况可能亦有帮助:异常阴影位于中心(肺门周围)部位的,提示变应性支气管肺曲霉病,如分布以上叶为主,则提示囊状纤维变性。

高分辨率 CT 扫描

高分辨率 CT(HRCT)已成为支气管扩张的确诊方法,主要表现为气道扩张和支气管壁增厚(图 87-1)。以上情况应作 HRCT:临床所见可疑而胸部放射线检查仍相对正常;胸片异常(如肺浸润)高度提示支气管扩张;需由支气管扩张程度决定手术切除之类治疗方针;以及明确是否尚有其他易致混淆的病变如慢性阻塞性肺病、间质性肺疾病等。HRCT 扫描还可见到其他改变,如肺段或肺叶实变(肺炎所致),但单凭此征,不能诊断支气管扩张;还可见到淋巴结肿大和低衰减与血管破坏,前者可能为感染所致,后者则似为小气道发炎变形而提示肺气肿。

支气管镜检查

支气管镜是局灶性(肺段或肺叶)支气管扩张的重要诊断工具,检查异物、肿瘤、组织畸形及淋巴结外源性压迫等病变。支气管镜灌洗有助于病原体如 MAI 的鉴定和证实,取样活检则可以电镜对纤毛运动失常的超微结构进行检查。支气管镜对咯血病人的检查,尤为重要,有助于出血的定位,以利于进一步

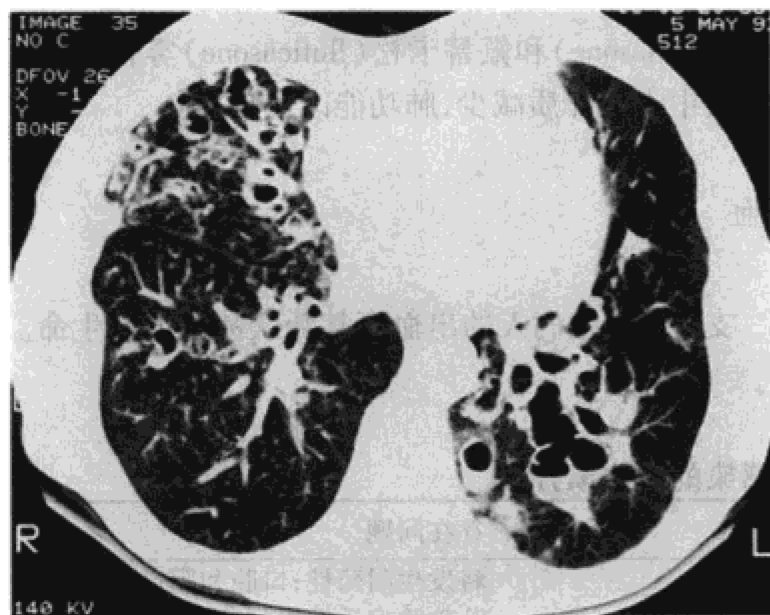


图 87-1 支气管扩张病人的胸部高分辨度 CT(HRCT),两肺气道皆示扩张、增厚。左侧气道可见囊状支气管扩张的葡萄串样改变。

采取适当治疗措施。

肺功能检查

肺功能检查能对支气管扩张诱发的病变进行功能评估。对此多数病例只需检查支气管扩张剂应用前后的肺呼吸量改变即可。最常见的是阻塞性改变(用力肺活量〈FVC〉减低或正常、1 秒钟用力呼气量〈FEV_1〉及 FEV_1/FVC 之比减低),但晚期病人肺组织大量破坏时,FVC 亦可大为降低。

治疗

应用抗生素抑制或清除病原体,以治疗急性发作,预防感染复发。

急性发作

诊断急性发作是依据症状改变而非任何特异性实验室检查项目。急性细菌感染前,一般先有痰量增加,痰质更为稠厚,并常伴有疲惫、气短和胸膜炎样胸痛。系统症状如发热、发冷一般皆无,胸片也很少见到新的浸润。疗程尚未充分肯定,一般持续 7 ~ 10 日。痰培养和药敏试验有助于选择抗生素,如初治未见收效,或短期内症状一再发作,都应想到耐药问题。

预防

抗生素抑制疗法作用如何,尚未尽悉(表 87-2)。引起症状发作的 3 种移生细菌,都是极为常见而又很难清除的,它们是:铜绿假单胞菌、MAI 和曲霉。支气管扩张病人的铜绿假单胞菌,几乎是不可能根除的。环丙沙星是目前治疗此菌的唯一有效口服药,但经过 1 ~2 轮治疗,即常发生耐药性。假单胞菌属一再引起症状发作时,常需妥布霉素(tobramycin)雾化吸入或静脉注射抗生素。已有研究证明:妥布霉素和庆大霉素雾化吸入,能使假单胞菌负荷减轻,病情改善。●●MAI 和曲霉常匿居于损伤的肺组织和支扩气道内。协助确定 MAI 和曲霉感染的要点是:(1)抗菌治疗对症状发作无效;(2)两次以上单独进行的痰培养阳性;(3)胸片上有新浸润出现,而痰培养两种微生物中仍有一种生长;(4)HRCT 显示 MAI 感染时的

弥漫性结节性影像。治疗 MAI 感染，美国胸科学会推荐的四药疗法是克拉霉素(clarithromycin)500 mg 每日 2 次或阿奇霉素(azithromycin)250 mg/d 、利福平(rifampin)600 mg/d、乙胺丁醇(ethambutol)15 mg/(kg·d)，最初 8 周再加链霉素(streptomycin)15 mg/(kg·d)每周 2~3 次(如能耐受)。以上治疗应持续到培养阴转后 12 个月。对感染曲霉和变应性支气管肺曲霉病的患者，长期应用伊曲康唑(itraconazole) 400 mg/d，有些病人可使痰量减少，类固醇剂量减低，临床结局亦有改善。●

支气管卫生

使分泌物化解、变稀，加强排出以利治疗，支气管扩张是最有典型性的代表。特别是虽经适当抗生素治疗而分泌物仍极黏稠的患者，尤能受惠于这类处置。为此可能提供的疗法如补液、盐水和黏液溶解剂雾化吸入、机械方法、支气管扩张剂、皮质类固醇等。

补液与喷雾

饮水补液和盐水或黏液溶解剂雾化吸入，是支气管扩张处理的重要方面。乙酰半胱氨酸(acetylcysteine)雾化吸入化解黏液，对某些病人甚为有益。重组人 DNA 酶对囊状纤维变性虽有效，但对支气管扩张既不能使肺的急性发作减少，也不能使肺功能改善。●

物理疗法

以机械方法化解黏稠的分泌物继以重力性体位引流，如能坚持不懈，应能收效。胸部拍击技术，如以手拍击或以胸壁按摩器作机械性振荡按摩。支气管扩张以中叶与下叶为多，故体位引流应取头低位，对此很多病人可能会有困难或感不适。定时进行物理治疗，每日 3~4 次，很多病人都能收到祛痰效果。但病人往往运作时间不够(每次应达 15~30 分钟)，没有助手做振荡按摩，或难以耐受为取得最大效益所需采取的体位。理疗虽已积极倡行数十年，但系统回顾却很少发现有支持这些技术的证据。●不能从事胸壁理疗的病人，亦可采取其他代用方法，如采用手持呼气后压力器或翼阀(flutter valves)等保持气道通畅，以利分泌物咯出；但这些方法的疗效也没有得到切实证明。

支气管扩张剂

支气管扩张病人气道常有“反应性”(reactivity)，可能是透壁炎症所致。像慢性支气管炎病人那样应用扩支药吸入疗法(第 85 章)，可能亦有效验，但此事在支气管扩张病人中尚未认真作过研究。

抗炎药

由于炎症在支气管扩张中起到重要作用，故皮质类固醇治疗从理论上说应该是有益的。但系统应用类固醇，会使宿主免疫功能抑制更甚，促使更多细菌和真菌进入气道，甚至使感染长期延续。比较现实的做法之一是：急性发作期间，口服泼尼松(prednisone)(20~30 mg/d，2 日后抽减，约经 10~14 日完全撤出)进行系统治疗的同时，佐以抗菌治疗。其他时候可以考虑类固醇吸入治疗。初步研究证明倍氯米松(beclomethasone)和氟替卡松(fluticasone)雾化吸入，能使痰中炎症介质减少，肺功能改善。●

咯血

支气管扩张病人的出血可甚活跃甚至危及生命。

表 87-2

为支气管扩张病人抑制细菌感染的抗生素疗法

方案	疗效	存在问题
每日应用抗生素	中效	将发生耐药性；口腔和阴道真菌
抗生素交替疗法(7~14 日用药，停药 7~14 日)	耐受好	几轮治疗后发生耐药性
抗生素(妥布霉素)雾化吸入	对毒性革兰阴性菌有效	需用喷雾器和支气管扩张剂
间歇性静脉注射抗生素	有效；应限于严重支气管炎及耐药菌株	可能只可用于救急，费用最高

常与急性感染性病变有关,因伤及支气管浅表黏膜新生小动脉而致出血。HRCT和支气管镜检查有助于出血的定位(肺叶或肺段)。如有治疗性放射设备,则选择性支气管动脉栓塞不失为首选疗法,因可保存肺组织。但如出血持续不已,可能仍需开胸切除。

手术

由于防御功能减低和反复感染的双重作用,使得支气管扩张往往发展为一弥漫性肺内病变,手术治愈的可能微乎其微。虽然如此,手术对某些病人可能仍有助益,即使未能根治,或使所有支气管扩张区悉予切除无遗(第97章)。

支气管扩张手术治疗的主要指征和目的是:切除因肿瘤或残遗异物部分阻塞而被破坏的肺组织;减少同一肺段内由此所致急性感染性病变的发生;减少该肺段内严重化脓性黏滞痰液的产生;消除扩张气道内发生难以控制的出血;还可切除疑有耐药菌株(如MAI或曲霉)匿居的肺区。手术治疗常配合严格抗生素和扩张支气管疗法,以减少细菌感染,改善引流。

手术切除的直接目的是:切除受累最重的肺段或肺叶,而使未化脓、未出血区得以保存。为此以中叶和下叶切除最为常见。手术死亡率不到10%,视病人选择而定。并发症有脓胸、出血、长期气漏、余肺因持续不张或化脓而扩张不良等。

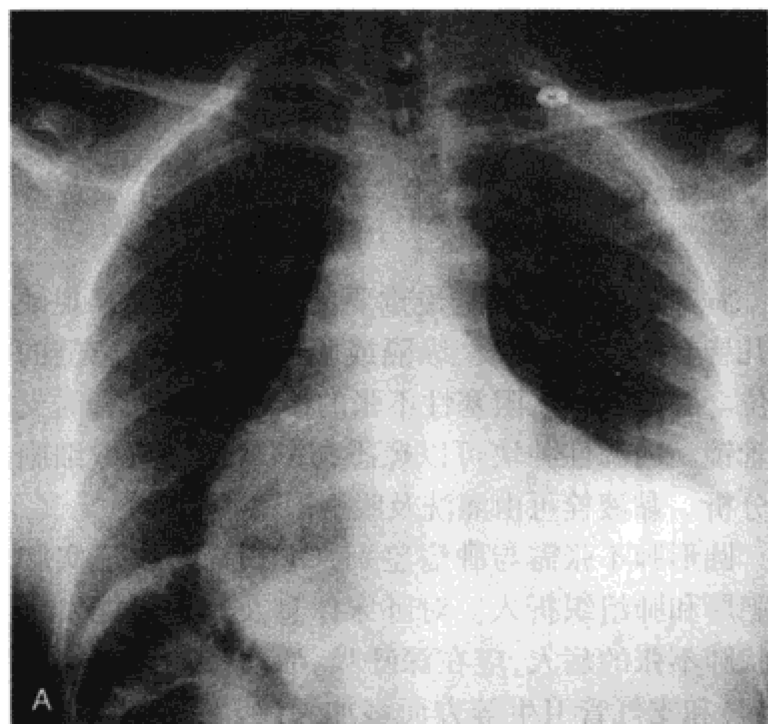


图87-2 左下叶肺不张。A,后前位胸片显示心脏左方阴影,膈轮廓和肺主裂的交叉线消失。B,侧位片显示左膈抬高。

肺移植

化脓性肺病原来认为不宜肺移植,因为潜在的持续感染在长期免疫抑制中可能恶化(第97章)。已有2000例以上CF病人做了两肺或心肺移植,1年存活率75%,5年存活率45%。非CF性支气管扩张病人接受两侧肺或心肺移植的,亦近200例,但未见存活率方面的数据。支气管扩张病人的肺移植时机和入选原则,与囊状纤维变性相似(第86章)。

先天性肺囊肿病

肺囊肿(lung cysts)是由于前肠(foregut)分支或发育异常所致。囊肿内衬以气道或肺泡上皮。囊肿与正常气道及肺组织皆沟通不良。通常在儿童时期囊肿即甚明显,但有时却要到较晚年才被发现。临床表现如胸片异常,可见一局限性囊肿和局灶性不规则浸润,肺炎吸收甚慢或在同一部位复发,正常肺或纵隔组织受压等,有时则以咯血出现。胸片虽能显示局灶性异常甚至充分发育的囊肿,但仍需CT造影或MRI以明确部位(肺、纵隔还是腹部)、血管供养和其他组织受压程度等情况。



这些罕见病变中，成人可能见到的两种是支气管性囊肿（bronchogenic cysts）和肺分离（lung sequestration），但前者很少产生症状。通常都以一无症状肿块，出现在心膈角或心缘处，而由胸片揭示。胸部CT一般即可对支气管囊肿与心包或食管囊肿、膈疝、肿瘤等作出鉴别。除非囊肿已遭感染或压迫其他组织即无需治疗。

肺分离（pulmonary sequestration）是指已不与气管支气管气道连接的无功能肺实质。血流供养来自某系统动脉，一般皆为主动脉。肺分离可能是肺叶内的（约占所有肺分离的75%），此时病变发生在一正常肺叶内，故脏层胸膜未被分开；也可能是肺叶外的（约占所有肺分离的25%），此时病肺与正常肺叶分开，由其自身的脏层胸膜覆盖。叶外分离（extralobar sequestration）可见于膈或膈下。临床常表现为同一肺叶或肺段屡复肺炎。下叶最常受累（左后段比右后段为多）。胸片可见一浸润性改变和肺不张，有时有一囊状肿块，并有一管状物与纵隔相连，可能是供养血管。主动脉造影、CT扫描造影或磁共振成像（MRI）皆可确诊（血液供养反常），并揭示其解剖关系。治疗首选手术切除，注意体循环供养血管，一般皆能治愈。

肺透光过度

胸片上肺野纹理减少，即可考虑透光过度（hyperlucent）。气胸（第95章）为其一方的极端，由于胸腔积气而使肺纹理完全消失，肺组织萎陷，患者常感胸痛和气急。另一极端是肺实质内积气（有时是积液），患者常无症状，一般是在常规胸部放射线检查时发现的。积气（液）能使周邻肺或气道受压，引起感染、呼吸障碍、破裂和气胸，病因不一。**发育性囊肿**（developmental cysts）由呼吸上皮构成，内含气、液。**先天性肺叶充气过度**（congenital lobar hyperflation）或**肺气肿**（emphysema）为局限性反常，几皆见于婴儿时期，呼吸道病变是由于气道或正常肺受压。偶尔也有年龄较大的人，胸片显示局灶性透光过度。肺叶气肿一般还能看到血管区，气胸则无任何纹理。因肺受压或纵隔移位而致呼吸障碍时，应将该叶切除。**肺疱**（blebs）是机械通气期间的气压伤引起的；**肺膨出**（pneumatocele）是葡萄球菌或肺囊虫性肺炎后发生的，与肺疱相似；**肺大疱**（bullae）是严重肺气肿时肺泡的破坏，有时应手术解压（第97章）。

一侧全肺透光过度（Swyer-James或Macleod综合征）是封闭性细支气管炎所致。组织病理学标本可见小气道内及其周围纤维化。发生机制估计是早先毒性强烈的呼吸病毒或非典型细菌感染，或为吸入毒性烟雾所致。偶有劳力性呼吸困难和咳嗽症状。胸部吸气和呼气CT检查可见整个一侧透光过度，病肺内有气体滞留，对侧肺仍正常。此病无需特殊治疗。

肺不张

肺不张（atelectasis）或萎缩，是肺通气不足的表现（图87-2）。肺不张可能是全肺的，即由于主干肿块的内源性或淋巴结肿大的外源性压迫所致。也可能是肺叶、肺段及亚段性肺不张。患区通气减少而血流量持续如故，从而造成通气－灌注失调及低氧血症。

盆状或盘状肺不张是指胸片上的水平或曲线而言，此型肺不张见于手术后及因卒中、头或脊髓外伤等情况所致长期卧床时。任何原因引起的持续胸痛，亦可起固定作用而引起盘状不张。

斑片性肺不张见于各种气腔充盈症如肺出血、肺水肿、呼吸窘迫综合征等。肺泡充液和表面活性物的丧失，导致斑片性浸润区。

如肺因邻近胸腔的气胸或胸膜渗漏之类病变而向较小容积反冲，即可发生被动性、弛缓性或压缩性肺不张。支气管阻塞可致阻塞性肺不张，如肿瘤或黏液栓所致，亦可为外源性压迫，如淋巴结所致（中叶综合征）。

圆形肺不张是靠近胸膜的圆形块状阴影，系胸膜瘢痕套入和牵拉肺组织所致。圆形肺不张几皆见于石棉性胸膜病时。

诊断和治疗

胸部放射线检查是最重要的诊断工具。客观缺失几皆有之，涉及肺裂、纵隔或膈肌向患区或患侧的移位。肺段及肺区阻塞性不张的诊断和处理，皆需支气管镜。内源性肿块可以窥悉，并取材活检，做细胞学分析。黏液栓可由灌洗及吸引取除。

圆形肺不张需与肿瘤鉴别，CT扫描可以证实胸膜肥厚和肺组织折入。对卧床休息及其他可能发生盘状肺不张的病人，应在深呼吸、活动、镇痛剂（解除胸痛）和支气管卫生等方面多加关注，以改善气体交换，预防肺炎的发生。斑片性肺不张的治疗应针对其内在基础病因，采取的措施也应能使肺容积增高。被动肺不张应注意胸腔病变，如气胸排气、胸水引流等。

A 级论证文献

❶Lin HC, Cheng HF, Wang CH, et al. Inhaled gentamicin in reduced airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155:2024-2025.
支气管扩张时庆大霉素吸入减低中性粒细胞活力和减少黏液分泌的作用。

❷Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis. Am J Respir Crit Med, 2000, 102:481-485.
支气管扩张时妥布霉素吸入可使痰中铜绿假单胞菌减少的报道。

❸Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JS, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med, 2000, 312:756-762.
伊曲康唑用于变应性支气管肺曲霉病的随机试验报道。

❹O'Donnell AE, Barker AF, Ilowits JS, Fick RB, for the rhDNase Study Garup. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase. J Chest, 1998, 113:1329-1334.
重组 DNA 酶雾化吸入治疗特发性支气管扩张(专题研究报道)。

❺Jones A, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy in bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease: A systemic review. Heart Lung, 2000, 29:125-135.
支气管扩张和慢性阻塞性肺病的支气管肺卫生理疗的系统复习。

❻Tsang KW, Ho PL, Lam WK, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158:723-727.
氟替卡松吸入可使严重支气管扩张时痰炎症指数减低。

推荐阅读

Barjer AF. Bronchiectasis. N Engl J Med, 2002, 346:1383-1393.
支气管扩张的最新综述。

Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. Chest, 1999, 116:1063-1074.
讨论系统性疾病时的支气管扩张,对支气管扩张的罕见病因论述甚详。

Evans DJ, Greenstone M. Long-term antibiotics in the management of non-CF bronchiectasis—do they improve outcome? Respir Med, 2003, 97:851-857.
讨论长期抗生素治疗能否使非囊状纤维变性的支气管扩张结局改善,对此作者虽提出了重要证据,但尚非结论性意见。

Patel SR, Mecker DP, Biscotti CV, et al. Presentation and management of bronchogenic cysts in the adult. Chest, 1994, 106:79-85.
成人支气管囊肿的表现和治疗,报道一家医院里17年来收治的18例,复习文献65种。

(孙坚,范魏 译;王贤才 校)

第 88 章

间质性肺疾病

Galen B. Toews

概述

间质性肺疾病(interstitial lung diseases, ILD)是一大组包罗庞杂的下呼吸道病,由于在临床、放射线和生理表现方面都有共同处,故放在一起讨论(表88-1)。在发病机制和组织病理学特征上,也有某些共同处。间质性肺疾病的靶组织是肺泡间质,涉及肺泡上皮与毛细血管内皮间的腔隙,如血管周围的结缔组织、淋巴管、气道等。虽然不同ILD各有自身独特的病理改变,但有些是它们共有的,如都以肺泡壁广泛破坏、功能性肺泡毛细血管单元丧失和胶原性瘢痕组织的聚集等为特征。

能引起间质性肺疾病的情况极多,涉及面广,包括多种罕见疾病,面对这样艰巨的任务,临床医师必须充分认识到诊断检查中每一步骤包含的价值和局限性。几乎所有间质性肺疾病都有呼吸困难、运动耐量减低、进行性呼吸功能障碍以及胸片上弥漫性间质改变等情况。因此病史中的关键内容是要了解与外界因素的接触以及对特定病变有提示作用的系统性疾病的有关症状。体检可能发现提示间质性肺疾病征象,但有时一些辅助性表现(如胸水、系统性风湿病等)也可能提示某一特异诊断或对该诊断存疑。间质性肺疾病的放射线征可能完全是非特异性的,也可能意义重大而使诊断范围大为缩小。肺功能检查在显示符合间质性肺疾病生理改变、病人处理和疗效评估上,皆有重要作用。但只在个别情况下,才会由于生理测试而使鉴别诊断范围缩小。医生往往只能作出臆测性诊断,因此还要决定何时取样进行组织病理学检查,同时还要了解肺活检所见也可能是非特异性的。

流行病学

间质性肺疾病的患病率估计为每10万人口中20~40例,每年因间质性肺疾病而住院的约为10万人。由于更多肺毒性药物用于肿瘤和心血管病的治疗及器官移植,加之职业性间质性肺疾病发现的增多,故发病率增加可能与这些因素有关。

发病机制

间质性肺疾病是炎症、组织损伤和试图修复等因素综合作用的结果(图88-1)。如与此有关的自限性炎症反应发生改变,结果就可能是持续性炎症反应,损伤及结构改变继续发展而不是走向正常修复。大多数间质性肺疾病皆属病因不明。细菌、病毒、真菌、毒物和环境因素等都有可能。病原因素可能直接损伤上皮或内皮细胞。另一方面,病原因素也可能是使肺内定居的炎症或免疫细胞活化,从而伤及上皮或内皮细胞。

损伤

上皮细胞损伤导致肺泡细胞丧失和基膜破坏。组织损伤使血液组分外渗到损伤区。富含纤维蛋白的渗出液凝块覆盖受伤肺泡表面,修复过程就是从由此形成的暂时性细胞外基质开始的。损伤的肺泡内有数量不定的单核炎症细胞。

肺泡内纤维化修复

修复过程是发生纤维化(fibrosis)还是恢复正常

表 88-1

间质性肺疾病的临床分类

原发性肺病
- 特发性肺纤维化*
- 结节病*
- 闭塞性细支气管炎及机化性肺炎*
- 非特异性间质性肺炎
- 脱屑性间质性肺炎
- 与呼吸性细支气管炎有关的间质性肺疾病
- 淋巴细胞性间质性肺炎
- 组织细胞增多症 X
- 淋巴管平滑肌瘤病

与间质性肺疾病有关的系统性风湿症
- 类风湿性关节炎*
- 系统性红斑狼疮*
- 硬皮病*
- 多肌炎 - 皮肌炎*
- Sjögren 综合征
- 混合型结缔组织病*
- 强直性脊椎炎

与间质性肺疾病有关的药物或治疗
- 抗生素类*
- 抗炎药
- 心血管药物*
- 抗肿瘤药*
- 违禁药
- 调味品
- 氧
- 放射
- 百草枯

与环境和职业有关的间质性肺疾病
- 有机粉尘、超敏性肺炎(已达40种以上)
- 农民肺*
- 空调肺*
- 饲鸟者肺*
- 蔗肺尘埃沉着病
- 无机粉尘
- 硅沉着病*
- 石棉沉着病*
- 煤工肺尘埃沉着病*
- 铍中毒
- 气体、烟雾、蒸气
- 氮氧化物
- 二氧化硫
- 二异氰酸甲苯酯
- 金属氧化物
- 烃类
- 热固树脂

肺泡充盈症
- 肺泡弥漫性出血
- Goodpasture 综合征
- 特发性肺含铁血黄素沉着症
- 肺泡蛋白沉积病
- 慢性嗜酸性粒细胞增多性肺炎*

与间质性肺疾病有关的肺血管炎
- Wegener 肉芽肿病
- Churg-Strauss 综合征
- 过敏性血管炎
- 坏死性肉瘤样肉芽肿病

遗传病
- 家族性特发性肺纤维化
- 神经纤维瘤病
- 结节性硬化
- Gaucher 病
- Niemann-Pick 病
- Hermansky-Pudlak 综合征

* 间质性肺疾病最常见病因或虽非最常见病因但以间质性肺疾病为其主要征象的疾病。

肺解剖结构,决定于肺泡内渗出液能否被清除,以及能否利用上皮细胞的迁移、增生和分化,使裸露的肺泡表面迅速再上皮化。形成的肺泡渗液中,含有一些细胞因子和介质,是正常肺泡中不会有的。这些细胞因子引起:(1)成纤维细胞迁移;(2)成纤维细胞增生;(3)分化为能产生大量细胞外基质组分的成肌纤维细胞(myofibroblast)。此过程进行的结果是在肺损伤区形成成纤维细胞灶。花生酸(二十烷酸)和金属蛋白酶(metalloproteinases)及其抑制剂平衡失调,可能有助于基质的不断沉积。血管生成因子如 C-X-C 趋化因子促使正在机化的暂时基质中新血管生成。肺泡再上皮化障碍,机化中肺泡内渗液表面终由增生性Ⅱ型肺泡上皮细胞覆盖。由于腔内纤维化和肺泡萎陷,造成肺表面的丧失。

诊断

病史

呼吸困难是最常见症状。最初只发生在劳累时。但患者常归咎于其他病因(情况不同、肥胖、病毒感染之类)。随着病情的发展,休息时亦感呼吸困难。干咳和疲惫也是突出症状。闭塞性细支气管炎机化性

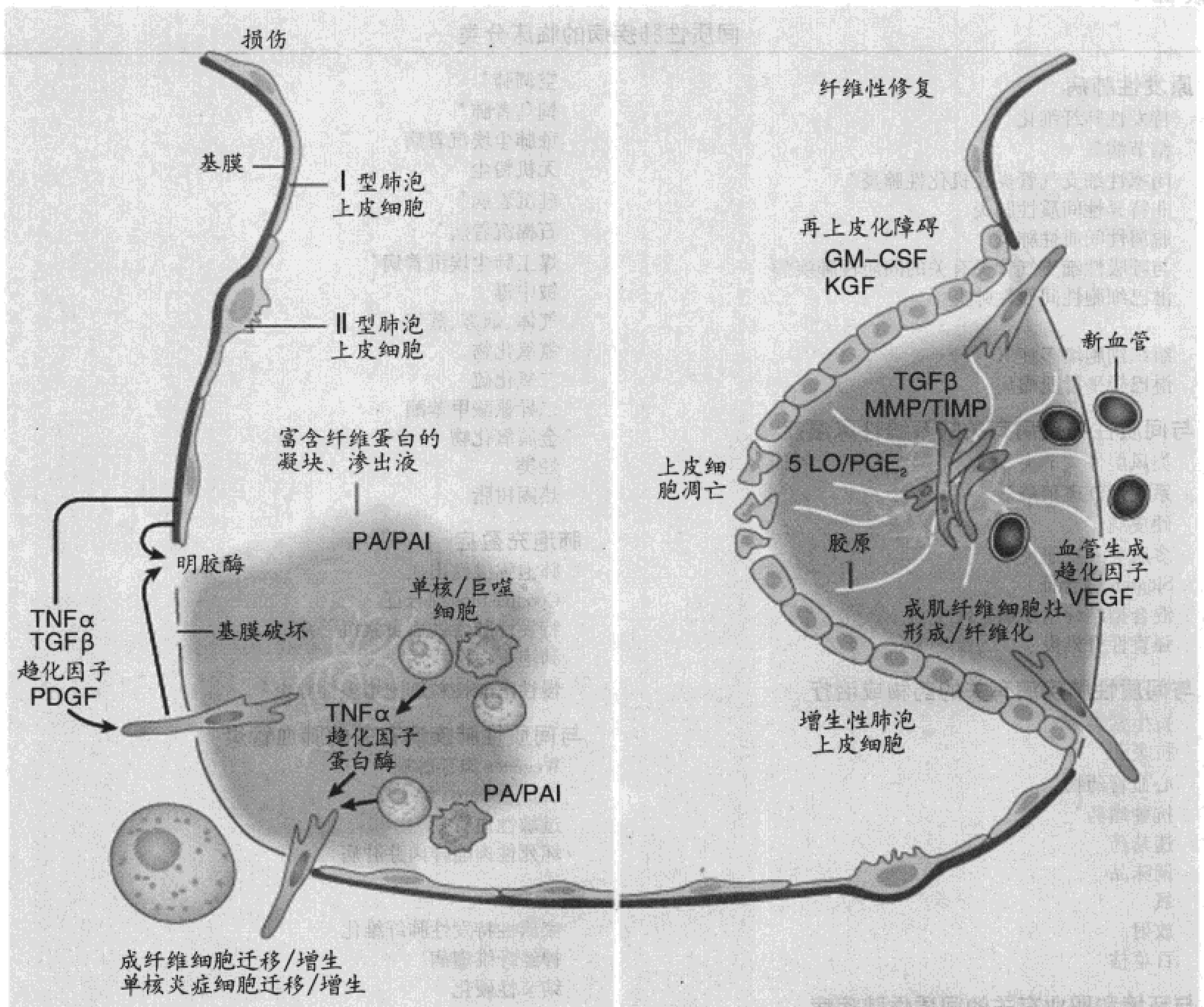


图88-1 多发性局限性损害伤及肺泡上皮细胞，改变肺泡毛细血管壁通透性。纤维蛋白丰厚的凝块暂时成为基质。修复肺泡表面损伤，应清除暂时基质，调节血管生成，补偿丧失的上皮细胞。纤溶酶原活化剂（uPA）产生纤溶酶，并以此参与基质重建。如暂时基质未被清除，成纤维细胞即迁入肺泡间隙，增生并分化为成肌纤维细胞。纤维增生反应由细胞因子、生长因子和花生四烯酸代谢物调节。肺泡内和间质中成纤维细胞分泌细胞外基质蛋白，主要是胶原。血管生成性和血管稳定性因子的平衡，调节新血管的产生。金属蛋白酶及其抑制剂平衡失调，可能有利于细胞外基质的沉积。裸露基膜的再上皮化，与上皮细胞迁移/增生和细胞死亡的平衡有关。5-LO = 5 - 脂氧合酶；GM-CSF = 粒 - 巨细胞集落刺激因子；KGF = 角化细胞生长因子；MMP = 膜金属蛋白酶；PA = 纤溶酶原活化剂；PAI = 纤溶酶原活化抑制剂；TGFβ = 转化生长因子 β；TIMP = 金属蛋白酶的组织抑制剂；TNF = 组织坏死因子；TNF-α = 肿瘤坏死因子-α；VEGF = 血管内皮生长因子。

肺炎①、嗜酸性粒细胞增多性肺炎和特发性肺纤维化也常有咳嗽症状。与系统性风湿病和某些药物性病变有关的间质性肺疾病，可能发生胸膜炎性胸痛。后者如伴有呼吸困难的突发加重，即提示自发性气胸，为淋巴管平滑肌瘤病（lymphangioleiomyomatosis）、神经纤维瘤病（neurofibromatosis）、结节性硬化（tuberous sclerosis）和肺组织细胞增多症 X（pulmonary histiocytosis X）等的典型表现。弥漫性肺泡出血综合征（diffuse alveolar hemorrhage syndrome）及淋巴管平滑肌肉瘤病人，可以咯血出现，但其他型间质性肺疾病时则不多见。如有咯血，应注意追索肺栓塞、重复感染、恶

①bronchiolitis obliterans organizing pneumonia（BOOP），这个术语有些费解，它是指"闭塞性细支气管炎机化引起的肺炎"。——译者

性损害之类并发症。间质性肺疾病晚期,可因肺动脉高压而感胸骨下不适。

特异诊断往往是由病史收集有关信息作出的。很多病人的基础病变是一目了然的。有些病人则可从周密病史中发现环境和职业性原因。因此深入了解毕生职业史极为重要,因为间质性肺疾病从职业接触到症状和放射线征出现之间的潜伏期很长(第89章)。接触引起间质性肺疾病因素,也可能出于个人嗜好和娱乐活动(饲鸟者肺、木工肺尘埃沉着病、农民肺、桑那病〈sauna taker's disease〉等)。因此职业外的接触也需注意了解。还需关问可能诱发间质性肺疾病的用药情况。病人用过的药物以及用药情况、剂量和持续时间,皆应关注。发热发冷是超敏性肺炎(hypersensitivity pneumonia)的常见症状,与工作场地及个人嗜好亦常有暂时性联系。周末、休假或离职数日,症状即可减轻或消失,上班后即又再现。特发性肺纤维化和BOOP病人,可能把症状追溯到一次前驱性上呼吸道感染上。

注意了解抽烟史。组织细胞增多症X病人,十有其九都是活跃烟民。有Goodpasture综合征肺部症候的病人中,不吸烟者仅20%,而吸烟患者100%皆有此症候。超敏性肺炎很少见于活跃烟民。吸烟对特发性肺纤维化和石棉沉着病(asbestosis)皆有不利影响。

注意了解间质性肺疾病者的家族史。家族性特发性肺纤维化、结节性硬化和神经纤维瘤病都为常染色体显性遗传方式;Gaucher病、Niemann-Pick病和Hermansky-Pudlak综合征(第222章)则为常染色体隐性遗传。

查体

体检可能发现基础病变的典型改变,如系统性风湿病和遗传病等。有些病人的体检所见则常限于心肺系统。间质性肺疾病者大多都能听到双侧性肺底捻发音。有时能听到喘鸣音、干鸣音和粗啰音。肺检查可能正常。晚期病人可能出现呼吸急促和心动过速,休息时亦然。杵状指(趾)虽常见,但无特异性,很多肺纤维性病变皆常有之;杵变最常见于特发性肺纤维化时,结节病时则罕有之。肥大性肺性骨关节病罕见。已知间质性肺疾病者如新发杵状指(趾),应警惕合并肺恶性肿瘤。在本病早期,心脏检查正常。以后随着肺动脉高压和肺心病的发生,即可有P_2亢进、三尖瓣关闭不全、右室饱满和末梢水肿等征出现。还可能发现伴随疾病的典型病征(如系统性红斑狼疮的皮疹、硬皮病的皮肤改变)。

实验室检查

实验室检查可能证实或提示间质性肺疾病,但其本身却很少成为诊断依据。间质性肺疾病患者有时亦可检出类风湿因子和抗核抗体,但却未必表明潜含胶原血管病。血浆免疫球蛋白可能增高,但此项亦无特异性。如疑为超敏性肺炎,可以检测血清沉淀素抗体,它们是作用于吸入数量有限的有机抗原的。如疑为Wegener肉芽肿病(第284章),应查抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)。如考虑Goodpasture综合征(第

表88-2

提示间质性肺疾病特异病因的放射线征

肺门或纵隔淋巴结病
结节病
铍中毒
硅沉着病(蛋壳样钙化)
淋巴细胞性间质性肺炎
淀粉样变
Gaucher病
胸膜病
石棉沉着病(胸膜渗漏、增厚、斑块、间皮瘤)
系统性风湿病
淋巴管平滑肌瘤病(乳糜渗漏)
呋喃妥因
放射性肺炎
气胸
组织细胞增多症X
淋巴管平滑肌瘤病
神经纤维瘤病
结节性硬化病
肺容积保存或充气过度
闭塞性细支气管炎机化性肺炎
慢性超敏性肺炎
组织细胞增多症X
淋巴管平滑肌瘤病
神经纤维瘤病
结节病
结节性硬化病
上叶分布
强硬性脊椎炎
铍中毒
组织细胞增多症X
硅沉着病
慢性超敏性肺炎
类风湿性关节炎渐进性坏死小结

119 章),应检查抗基膜抗体。间质性肺疾病病者心电图检查一般正常。但随着肺泡毛细血管单位的不断丧失,心电图上亦可出现右房和右室劳损的改变。

胸部放射线检查

胸部放射线检查在确定间质性肺疾病的存在上起到主要作用,并可提示特异诊断(表 88-2)。间质性肺疾病大多表现为肺下带浸润。早期为弥漫性毛玻璃样改变。更典型的改变则是胸片上的结节、线性(网状)浸润,或二者兼备(网状结节性浸润)。肺泡充盈性病变在胸片上表现为弥漫性异常,特征为境界不清的肺泡小结节(腺泡玫瑰花结征,acinar rosettes),这些病人可能出现含气支气管像(air bronchograms)。随着病情的进展,浸润变粗,肺容积丧失。后期出现囊状区(蜂房样改变)。但也有约 5% ~10% 活检证实的患者,胸部放射线检查正常。

高分辨率计算机体层摄影

高分辨率薄层面计算机体层摄影(HRCT)即采用薄(1 ~2 mm)层面而不用造影剂的检查方法,它比常规胸部放射线检查的优点是能发现早期间质性肺疾病,诊断特异性间质性肺疾病,并能对病变范围作出定量评估。HRCT 能在石棉沉着病、硅沉着病、结节病和硬皮病患者胸片仍属正常时发现间质性肺疾病。HRCT 改变的出现,可能先于肺功能试验的改变,但另一方面,已由活检证实的间质性肺疾病,HRCT 却可能正常。故不能以 HRCT 正常而排除间质性肺疾病。HRCT 还可为经支气管或开放性肺活检确定合适的取样部位。

肺功能试验

生理测试可以发现与间质性肺疾病有关的生理改变,确定其轻重,评估病程经过和疗效。间质性肺疾病时的典型生理改变是肺容积(肺活量、肺总气量〈TLC〉)减低,肺弥散量(DL_{co})减低,1 秒钟用力呼气量(FEV_1)与最大呼气量(FVC)之比正常或高于正常。静态肺顺应性(static pumonary compliance)减低(任何给定跨肺压力时的肺容积减少),最大跨肺压力(maximal transpulmonary pressure)则是增加的(因此需有极高负压才能使纤维化肺泡开启)。以上典型改变也有例外,即组织细胞增多症 X、淋巴管平滑肌瘤病、神经纤维瘤病、结节病和结节性硬化病时,它们的主要气道病是使 TLC 增高和气流受限。BOOP 时亦可见到混合型(限制性与阻塞性)改变。

动脉血气分析主要显示为轻度低氧血症。二氧化碳潴留则不多见,即使已届晚期。多数间质性肺疾病患者休息和运动时的每分钟通气量都是明显增高的,故二氧化碳分压(PCO_2)减低,而有代偿性呼吸性碱中毒。但患者每分钟通气量增加是由于呼吸速率的增加,而非潮气量的提高。通气亢进并非由于酸碱失调及血液缺氧,而是由于呼吸中枢兴奋性的提高,因为肺实质病变时机械感受器异常,向呼吸中枢传递的神经信号增多。间质性肺疾病时运动耐量明显减低。运动时动脉血中氧分压(PO_2)下降而 PCO_2 仍保持不变。间质性肺疾病时的低氧血症,是由于通气与血流关系的失调,而非弥散功能改变。过去认为弥散失常是由于肺泡壁增厚,现知是由于毛细血管横断面积的减低,加之红细胞从仍有功能的肺毛细血管通过速度过高,致使血红蛋白未能充分饱和。间质性肺疾病时,动脉血 pH 一般正常,但运动时则可因缺氧肌肉的无氧代谢而下降。

支气管镜检查

如组织改变系在支气管血管丛,肺泡有充盈性病变存在,或疑为感染性疾病,即应做支气管镜检查。结节病、淋巴管瘤和淋巴管平滑肌瘤病的组织学改变的区别,一般是在支气管血管丛上,支气管镜检查可能见到典型损害。支气管肺泡灌注(BAL)如能由灌洗液中找到感染性病原体或瘤细胞,即可作出诊断。BAL 还能分析细胞组分、细胞产物以及肺远端气腔的蛋白。如嗜酸性粒细胞数突变,并有相应临床或放射线表现,则可诊断嗜酸性粒细胞增多性肺炎。BAL 液石棉小体计数 >1/mL,证明已有明显石棉接触。组织细胞增多症 X 时,BAL 单核细胞超微检查可见 Langerhans 细胞的典型 Birbeck 颗粒。表面活性物特异染色亦可发现明显改变,足以作出肺泡蛋白沉积病(alveolar proteinosis)的诊断。但 BAL 检查一般都是非特异性的,亦非常规检测项目,因为它对基础病变(纤维化还是炎症)、病变分期和疗效反应的预测作用都很有限。

肺活检

大多数间质性肺疾病的诊断都有赖于肺实质的组织学检查。如疑为结节病或肺泡充盈病,应经支气管取样活检。间质性肺疾病患者如非系统性风湿病

表 88-3

肺移植治疗间质性肺疾病的选择原则
接受移植的选择原则
不能治疗的末期间质性肺疾病
日常活动明显受限
预期寿命有限(<12~18个月)
无其他重要内科疾病
离床康复潜力佳
营养状态好
社会心理情况和支持系统允许
相对禁忌证
有活动性系统性疾病
其他脏器系统有重要病变
有重要神经心理问题,吸毒,或不合作史
营养状况不佳
康复潜力差

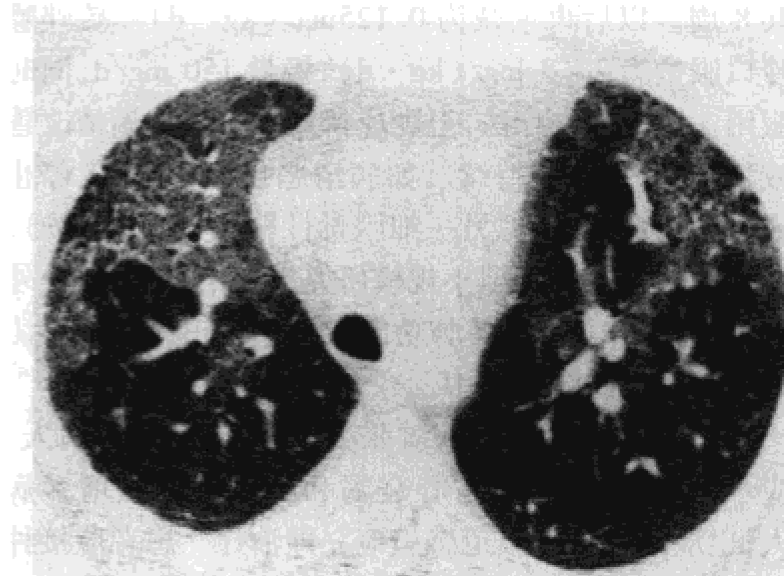


图 88-2 特发性肺纤维化。图为经肺活检确诊病例的高分辨率 CT 所见。肺外周部分可见斑片性毛玻璃样改变,还能看到蜂窝样囊肿。

及药物性损伤,大多皆应由开放性肺活检或经胸腔镜活检,以作出特异诊断和准确分期。如综观临床、放射线、支气管灌洗和经支气管活检等资料,诊断仍难肯定,而病人又非由于年龄及其他内科重症而致手术风险甚高,应做开放性活检或胸腔镜活检。开放性肺活检的死亡率不到1%,发病率亦在3%以下。90%病例可望由此作出特异诊断。

原发性肺病

特发性肺纤维化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis)是几种特发性间质性肺炎中的一种,估计每10万人中约有20例(男)和13例(女)。特发性肺纤维化一般是在40~60岁间作出诊断的。尚未发现地域、性别、种族和季节性差异。多数患者都以运动时呼吸困难出现,发生亦甚隐匿,伴有干咳。体质性症状如发热、疲惫、体重减轻、肌痛、关节痛等,亦可见于某些病人。胸部检查可见肺底吸气末细啰音(Velcro 啰音)。右室抬举,P_2 亢进和 S_3 奔马律则为晚期体征。胸片可见网状或网状结节性浸润,以肺下带最为突出。本病晚期还可见到多发性囊肿区或蜂窝区,直径0.5~1 cm,提示预后不良。蜂窝样囊肿破溃,可致自发性气胸。HRCT 可见斑片性网状改变,主要位于外周、胸膜下和两肺底部。还可见到数量不一和毛玻璃样肺密度(图 88-2)。严重受累区可见牵引性支气管和细支气管扩张(图 88-3)。生理测试为限制性改变,气流参数正常。DL_{co} 常减低,且可出现在限制性改变之前。动脉血气正常或有缺氧(由于通气-血流失调)及呼吸性碱中毒。休息时 PO_2 常因稍事运动(如相当于走一节楼梯的运动量)而下降。

确诊特发性肺纤维化,需由胸腔镜或开放性取样活检。病理改变即一般间质性肺炎。后者是一种异质性病变,正常肺组织、间质炎症、纤维化和蜂窝样改变交替出现。外周胸膜下肺实质受累最重。间质炎症为斑片性,肺泡间壁有巨核和淋巴细胞浸润,并有Ⅱ型肺泡细胞增生。纤维化区胶原密集,成纤维细胞增生区即所谓"成纤维细胞灶"(fibroblastic foci)散在,也是符合此症的改变。还可见到囊状纤维性充气间隙,衬以细支气管上皮,内含黏液(蜂窝化)。同一病人多份活检中,既可见到一般间质性肺炎,也能见到非特异性肺炎的改变。

确诊特发性肺纤维化后,平均存活5~7年。尚无任何疗法被证明可使特发性肺纤维化病人的寿命延长,或生命质量提高。过去对所有特发性肺纤维化病人都推荐皮质类固醇治疗,但此举可能获得的效益,实不如与此相关的并发症风险的增加,特别是70岁以上老人,HRCT 上已有末期肺蜂窝性改变和同时尚伴有其他重大疾病(糖尿病、心脏病、极度肥胖、骨质疏松等)的患者。在尚未发生不可逆性纤维化前的病程早期开始治疗,可能收效较好。因此如拟治疗,应在最先发现或证实肺功能下降或障碍的临床、放射或生理检查证据时,立即开始。现在主张皮质类固醇和硫唑嘌呤(azathioprine)联合疗法。泼尼松0.5 mg/(kg·d)口服,4周后,改为0.25mg/(kg·d)

共8周。以后再抽减为0.125mg/(kg·d)。硫唑嘌呤口服量为2~3 mg/(kg·d),极量150 mg/d,同时服用。以上联合疗法,至少应持续6月。如病情改善或稳定,治疗即应持续。如病情恶化,治疗即应停止或另行治疗,如考虑另一细胞毒性药物(环磷酰胺),或做肺移植。有一项小规模研究报道指出:泼尼松外加用干扰素γ1b,可使肺功能改善。现正由多中心协作的大规模研究评估中。

休息或运动时动脉氧张力 <55 mmHg 的病人,应予供氧。肺心病、右心衰竭和红细胞明显增多病人,也应给氧。呼吸道感染应立即治疗。患者应接种流感和肺炎球菌疫苗。

药物治疗无效的末期间质性肺疾病,肺移植不失为一可用疗法(表88-3;第97章)。多数病例皆以单肺移植为宜。2年存活率60%~80%,死亡大多由于免疫抑制疗法合并感染,或死于慢性排异反应。

结节病

结节病(sarcoidosis)为一多系统肉芽肿病,以非干酪性肉芽肿和正常组织结构紊乱为特色(第91章)。常以间质性肺疾病出现。

闭塞性细支气管炎机化性肺炎

闭塞性细支气管炎机化性肺炎(BOOP)的某些表现与特发性肺纤维化及闭塞性细支管炎有共同处。

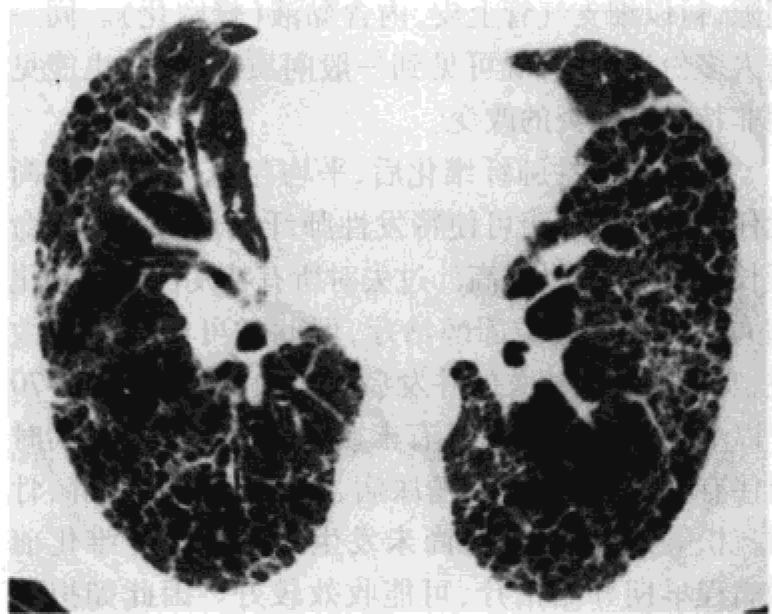


图88-3 特发性肺纤维化。图为经肺活检确诊病人的高分辨率CT所见,注意两肺皆有无数大囊肿性透线区(蜂窝性改变)。肺下叶实质虽已大部受累,但囊肿性改变仍以胸膜下区更为突出。

起病明确,最常见的情况是始于一场流感样病变,伴有干咳。发生呼吸困难前,常先有发热、不适、消瘦和疲惫等症状约2月。患者常已经历多程抗生素治疗,但无功效。啰音常见,喘鸣不多。多数病人都有限制型缺陷,DL_{co}减低。阻塞性改变约见于20%病例,多为当前或过去吸烟者。胸片可见双侧弥漫性肺泡性不透线改变,但肺容积仍正常。浸润可为周边性,即与嗜酸性粒细胞增多性肺炎时一样,也可能是游走性的。网状结节性浸润和蜂窝样改变则鲜有之。有些病例可由支气管取样活检作出诊断,但一般仍需胸腔镜下或开放性肺活检落实诊断。蜂窝样改变和弥漫性肺泡壁纤维化不是BOOP的特色。最常用的治疗是皮质类固醇,约2/3病例可望恢复。有些病例很快即能收效(数日至数周),但撤除类固醇后又可复发,复治仍常有效。

非特异性间质性肺炎

非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia)是一个相对新的术语,用来描述特发性间质性肺炎的组织学改变。临床表现与特发性肺纤维化相似。HRCT显示两侧对称性毛玻璃样不透光性,或为两侧充气间隙实变。非特异性间质性肺炎的主要组织学特征是均一性炎症和纤维化性改变。多数病例皆属病因不明,但可伴有结缔组织病、药物性间质性肺疾病和慢性过敏性肺炎等征象。非特异性间质性肺炎病人,预后大多良好,皮质类固醇治疗后,多数病例都有改善。5年死亡率估计在15%~20%。

脱屑性间质性肺炎

脱屑性间质性肺炎(desquamative interstitial pneumonia)罕见(在所有间质性肺疾病中,不到3%),累及年届40~50岁的烟民。HRCT中、下肺区可见弥漫性毛玻璃样不透光性。肺活检可见弥漫性、一致性肺泡内巨噬细胞聚集。纤维化程度甚微。10年后总存活率70%。

呼吸性细支气管炎相关的间质性肺疾病

呼吸性细支气管炎相关的间质性肺疾病(respiratory bronchiolitis - associated interstitial lung disease)见于当前和过去吸烟者。胸片和HRCT可见毛玻璃

样不透光性,并有弥漫性细网状或结节性阴影。肺气量测定为阻塞和限制型混合改变。肺活检可见呼吸性细支气管腔内有色素性巨噬细胞和细支气管周纤维化,并向相邻肺泡间壁延伸,后者由增生性Ⅱ型肺泡细胞构成。戒烟是促使此型损害消散的重要步骤。预后似比特发性肺纤维化明显为佳。

淋巴细胞性间质性肺炎

淋巴细胞性间质性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia)是间质性肺疾病的罕见病因,应与其他肺淋巴细胞浸润性病变鉴别,如原发性淋巴瘤和淋巴瘤样肉芽肿病(lymphomatoid granulomatosis)等。此病有时为特发性,但一般皆与其他病变相关,如低(高)丙种球蛋白血症、获得性免疫缺陷综合征(艾滋病,AIDS)、系统性风湿病、骨髓移植等。艾滋病和低丙球血症者可能发生感染性并发症。皮质类固醇治疗,约50%病例可望收效,但有些病例仍将发展至末期肺病或淋巴瘤。

组织细胞增多症X

组织细胞增多症X包含3种系统性疾病:嗜酸性粒细胞增多性肉芽肿、Letterer-Siwe综合征和Hand-Schuller-Christian综合征,都有一种单核细胞(即Langerhans细胞)异常增生的特点。有迹象提示组织细胞就是Langerhans细胞,因此有人认为组织细胞增多症X亦可名为"Langerhans细胞肉芽肿病"(Langerhans cell granulomatosis)。肺嗜酸性粒细胞增多性肉芽肿则可称为"肺Langerhans细胞肉芽肿病"。新病人大多20~40岁,男女发生率相当。90%以上病人都有吸烟史。临床表现为干咳和劳力性呼吸困难。但咯血、发热、体重减低及喘息等亦偶见。约25%病例因自发性气胸而有胸膜炎样胸痛和急性呼吸困难。约10%病例的肺病伴有骨囊肿性损害。10%患者合并尿崩症(diabetes insipidus),并提示预后不良。HRCT如有境界不清或星状小结(2~10 mm),肺上带有囊肿或蜂窝样改变,而肺容积仍存在,肋膈角清晰,几可确诊组织细胞增多症X。肺功能检查为限制和阻塞兼备的混合型改变。DL_{co}减低,休息或运动时血液缺氧。

确诊需做胸腔镜或开放性肺活检。发现Langerhans细胞即可提示组织细胞增多症X诊断。鉴定Langerhans细胞,可根据典型X小体或Birbeck颗粒,或做CDIa(T6)表面抗原的单克隆抗体染色。组织细胞增多症X还可伴有脱屑性间质性肺炎或与吸烟高度相关的呼吸性细支气管炎间质性肺疾病。组织细胞增多症X的临床经过不一,自行缓解、稳定和发展加剧皆可发生。尚无任何疗法清晰显示对此症有效。本病的发生机制可能与吸烟有关,故所有病人都应劝其戒烟,但这对病情演化有何好处,亦待证实。

淋巴管平滑肌瘤病

淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis; LAM)是育龄妇女中一种罕见的非遗传病,患病率为每100万人中约有1例。患者以呼吸困难、咯血、乳糜性胸水(由于胸膜淋巴管阻塞)和复发性气胸(由于气肿性囊肿破裂)而来就医。LAM可能伴有轴向淋巴管的淋巴结病和血管肌脂瘤(angiomyolipomas),为主要见于肾脏的良性肿瘤。LAM孤立性发生,但也有少数病例与结节性硬化(tuberous sclerosis)偕发。胸片可见粗大的网状浸润,并有囊样扩张区。HRCT可见无数薄壁囊肿(直径2~20 mm),弥漫性分布,不限于特定肺区。放射线鉴别诊断主要是针对组织细胞增多症X,后者更偏于结节性,不累及肋膈角,囊肿大小变异更大。患者亦可以胸水或复发性气胸为其唯一放射线征。诊断应做胸腔镜下或开放性肺活检。气道、淋巴管和血管皆有异常平滑肌细胞(LAM细胞)布列,致使气流受阻,肺实质为囊肿所取代。LAM细胞以纺锤样大细胞、胞浆甚少的较小细胞和上皮细胞出现。3种LAM细胞对人黑色素瘤黑(human melanoma black; HMB)-45染色反应不一,金属蛋白酶(metalloproteinases)含量也不尽同。几乎所有细胞都有孕酮受体表达,80%表达雌激素受体。多数病人都于症状发生后10年内死于呼吸衰竭。激素在本病发生中估计影响很大,因为淋巴管平滑肌瘤病主要见于绝经前妇女,妊娠、产后和外源性雌激素治疗期间病情进展都会加速。治疗首选孕酮(10 mg/d)或他莫昔芬(tamoxifen, 20 mg/d)。肺移植亦有成功报道。

与系统性风湿症有关的间质性肺疾病

系统性风湿病与间质性肺疾病的联系已充分肯

定，所有系统性风湿病都可伴有间质性肺疾病（表88-4）。气道、肺泡、血管系统和胸膜都是可能受累的组织。每年约有1600人死于系统性风湿病相关的间质性肺疾病，约占所有间质性肺疾病死亡率的25%，或一切呼吸病死亡率的2%。

类风湿性关节炎（第278章）

类风湿性关节炎虽以女性为多（女与男之比2～4:1），但与间质性肺疾病相关的类风湿性关节炎则以男子为多（男女之比3:1），见于迟发性类风湿性关节炎病人。患者年龄大多在50～60岁。症状与特发性肺纤维化相似。呼吸加快和两肺底啰音常见。还可伴有胸膜摩擦音，75%病例皆有杵状指（趾）。关节炎发生后继以肺部症候出现的情况最为常见，但也有同时发生的。还有约1/5病例的间质性肺疾病先于关节症状。20%间质性肺疾病伴有胸膜病变。类风湿性间质性肺疾病的生理测试改变，与其他肺纤维化病时相同。支气管肺泡灌洗可见巨噬细胞和中性粒细胞增多。还有一些类风湿性关节炎但无临床肺病症候的病人，支气管肺泡灌洗显示淋巴细胞增多。早期开放性肺活检可见间质性肺炎，血管和细支气管周围以及间质有淋巴细胞、浆细胞及巨噬细胞浸润。这种以淋巴细胞为主体的浸润（靠近血管和气道处可有生发中心〈germinal follicles〉），有助于类风湿性间质性肺疾病与特发性肺纤维化的鉴别。另如类风湿性小结，胸膜纤维化和粘连等，也都有助于诊断。类风湿性间质性肺疾病发展似比特发性肺纤维化徐缓，病情也较轻，症状和病情可能长期静止、稳定。类风湿性关节炎常用的金盐和氨甲蝶呤，亦可用于间质性肺疾病。药物与类风湿诱导的间质性肺疾病甚难鉴别，但前者停药后仍可恢复。

进行性闭塞性细支气管炎也与类风湿性关节炎偕发。临床表现为突发性呼吸困难与干咳，并有啰音和吸气中段干鸣音。主要见于血清阳性类风湿性关节炎的中年妇女。肺功能检查可见气流受阻、动脉血缺氧和呼吸性碱中毒。主要损害为细支气管炎及小气道壁淋巴浆细胞（lymphoplasmacyte）浸润，细支气管气腔则为肉芽肿组织所封闭。治疗无效，故预后不祥。BOOP亦尝见于类风湿性关节炎时，预后比单独闭塞性细支气管炎为好。

系统性红斑狼疮（第280章）

急性狼疮性肺炎的特征是急性或亚急性起病，表现如呼吸急促、心率加快、呼吸困难、咳嗽和紫绀等。发热常见，咯血不多，未见杵变。约50%急性狼疮性肺炎病人，是以急性肺炎为其系统性红斑狼疮（SLE）现症表现的。有些人可能由急性转为慢性间质性肺疾病，因为急性起病后，就可能发生持续性病变。这些病人中，有些发生杵状指（趾），但仍不像类风湿性间质性肺疾病时那样多见。间质性肺疾病对SLE死亡率的总体影响甚小，约2.5% SLE病人是死于急性和慢性间质性肺疾病。对SLE中的急性浸润，要高度考虑肺感染的可能，因为感染比SLE肺炎多得多（>30:1）。急性肺炎的重症患者，应予大剂量皮质类固醇治疗，顽固病例可加用硫唑嘌呤。

系统性硬化病（第281章）

间质性肺疾病是硬皮病最常见的肺部症候，尸检时90%患者皆有形态学改变，胸片有间质性肺疾病征象者约14%～67%病例。临床表现如呼吸困难，开始是劳力性，以后休息时亦然，但患者可能不觉气短，因其体力活动已大为减少了。咳嗽常见。原发性肺动脉高压可在肺无纤维化时发生，并常引起肺心病。一般说来，硬皮病患者的肺与皮肤症候的轻重相关性不大。肺部症状可比皮肤改变及Raynaud现象提前很久（可达14年）出现。GREST综合征[钙沉积、Raynaud现象、食管受累、指（趾）硬皮病和毛细血管扩张]与弥漫性硬皮病，胸片上可能都有网状结节性改变，但GREST综合征时间质性肺疾病少见得多。惟GREST综合征时，钙化性肺肉芽肿发生率极高（65%）。肺功能检查为限制型通气缺陷，DL_{co}减低。硬皮病者支气管肺泡检查，有相当一部分病人发现肺泡炎，有些伴有间质性肺疾病。肺功能异常对预后有重要提示作用：肺功能正常者，5年存活率在90%以上，而肺呼吸量测定为限制型改变的，5年存活率58%。DL_{co} <40%预期值的病人，5年存活率只有9%。硬皮病性间质性肺疾病尚无肯定有效的治疗。尚无资料证明皮质类固醇长期治疗收效良好。D-青霉胺（D-penicillamine）可使脏器病变减少，但并无资料显示可使肺功能改善。

支气管癌与硬皮病时的慢性肺纤维化有明显相

表 88-4

系统性风湿症的肺部症候

类风湿性关节炎
- 间质性肺疾病(ILD)
- 胸膜病(胸膜炎有时伴有胸水、脓胸、脓气胸)
- 闭塞性细支气管炎(有时伴有机化性肺炎即 BOOP)
- Caplan 综合征
- 肺血管病
- 肺尖纤维大疱病
- 环杓关节炎继发中心气道阻塞

系统性红斑狼疮
- 肺感染
- 急或慢性间质性肺疾病
- 胸膜炎,有时伴有胸水
- 肺出血
- 肺血管病,血栓栓塞病
- 闭塞性细支气管炎
- 膈肌功能失常
- 中心气道阻塞

系统性硬化病(硬皮病)
- 间质性肺疾病
- 肺动脉高压
- 吸入性肺炎(胃食管反流)
- 支气管癌(瘢痕癌)

多肌炎、皮肌炎
- 吸入性肺炎(咽、食管病)
- 间质性肺疾病
- 闭塞性细支气管炎机化性肺炎(BOOP)
- 呼吸肌功能失常(肺炎、肺不张、通气不足、呼吸衰竭)
- 恶性损害(原发性,继发性)

SJÖGREN 综合征
- 间质性肺疾病
- 淋巴细胞性间质性肺炎
- BOOP
- 淋巴瘤
- 慢性支气管炎
- 复发性肺炎

混合型结缔组织病
- 间质性肺疾病
- 胸膜炎有时伴有胸水
- 肺动脉高压
- 吸入性肺炎(食管病所致)

关节强直性脊柱炎
- 上叶纤维大疱病
- 胸膜病(胸膜增厚、气胸)
- 分枝杆菌感染(结核和非结核性)
- 曲霉肿
- 胸壁活动失常
- 支气管癌(瘢痕癌)

关性。由此发生的支气管癌,不外支气管肺细胞癌和腺癌两种。

多肌炎和皮肌炎(第 283 章)

临床征象如劳力时进行性呼吸困难、干咳和肺底啰音,但也可以发展迅速的 Hamman-Rich 综合征形式出现。肺病可在肌病症状之前数月至数年出现,亦可在肌病基础上发生。但肌病轻重与存活时间,与间质性肺疾病并无相关性。间质性肺炎和 BOOP 是多肌炎和皮肌炎病人最常见的组织学改变。肺活检如有活动性炎症特别是 BOOP,则提示治疗收效甚佳。约 40% 病例在皮质类固醇治疗下,症状和生理改变可获稳定和改善。氨甲蝶呤和硫唑嘌呤亦已用于治疗,二者皆可引起间质性肺疾病。

SJÖGREN 综合征(第 282 章)

弥漫性间质性肺疾病是原发性 Sjögren 综合征最常见的肺部病变。还可发生恶性淋巴瘤,常为致死性损害。皮质类固醇和免疫抑制剂用于已有腺外病变发生的治疗。亦可发生淋巴细胞性间质性肺炎及 BOOP,对此皮质类固醇或免疫抑制剂治疗常能收效。

混合型结缔组织病(第 281 章)

多达 80% 混合型结缔组织病(mixed connective tissue disease)皆有肺功能失常的报道。肺动脉和肺小动脉皆可发生增生性血管病,内膜增厚,中膜肌组织肥大,一般比伴随的间质纤维化更为突出。虽然对间质性肺疾病应争取早期发现并及早以皮质类固醇或免疫抑制剂治疗,但并未证明能防止不可逆性肺纤维化的发生。

强直性脊柱炎(第 279 章)

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)病人最常见的肺部征象是上叶纤维大疱病,见于晚期病例。病变一般为双侧性,胸片可见肺上带常有弥漫性网状结节性浸润,并因肺实质破坏而有囊肿形成。强直性脊

柱炎病人似易发生典型和非典型结核病。曲霉进入肺尖纤维大疱性空洞而发生的曲霉病，则为晚期并发症。对肺尖纤维大疱性病变尚无有效疗法。

药物性间质性肺疾病

可使下呼吸道发生结构或功能改变的药物，已发现百种以上（表 88-5）。由药物诱发的间质性肺疾病，如能及早发现，停用致病药物，大多仍能恢复。药物能引起急性、亚急性和慢性间质性肺疾病。急性和亚急性间质性肺疾病常以发热和咳嗽出现，故可能误作细菌性肺炎进行治疗。检查时亦可发现啰音、呼吸急促及心动过速，有时还有紫绀。胸片可见弥漫性网状结节性浸润，还可能伴有胸水。血中嗜酸性粒细胞常增多。肺功能检查为限制型缺陷，动脉血气分析可见血氧及碳酸减少。慢性药物性间质性肺疾病与特定致病药物的联系，因起病隐匿而甚难认定。最常见的症状是轻度干咳。发热及嗜酸性粒细胞增多次之。大多数药物反应的发生机制，认识都很有限。

表 88-5

药物性间质性肺疾病

抗生素类
- 呋喃妥因
- 头孢菌素
- 磺胺药
- 青霉素
- 异烟肼

抗炎药
- 氨甲蝶呤
- 金剂
- 青霉素
- 保泰松
- 非类固醇抗炎药

心血管用药
- 胺碘酮
- 妥卡尼
- β 受体阻滞剂（普萘洛尔，普拉洛尔，吲哚洛尔，醋丁洛尔）
- 肼屈嗪
- 普鲁卡因酰胺
- 氢氯噻嗪

抗肿瘤药
- 博来霉素
- 白消安
- 环磷酰胺
- 氨甲喋呤
- 亚硝基脲（BCNU，CCNU，甲基 CCNU，DCNU）
- 美法仑
- 苯丁酸氮芥
- 巯嘌呤
- 丝裂霉素
- 丙卡巴肼

中枢神经系统药物
- 苯妥英
- 卡马西平
- 氯丙嗪
- 米帕明

口服降糖药
- 甲苯磺丁脲
- 妥拉磺脲
- 氯磺丙脲

违禁药
- 海洛因右丙氧芬
- 美沙酮

氧

辐射

抗生素

呋喃妥因（nitrofurantoin）所致间质性肺疾病，是报道最多的药物性间质性肺疾病。呋喃妥因所致急性和慢性间质性肺疾病，发生机制似有不同，慢性反应发生前，可无急性间质性肺疾病。急性间质性肺疾病于用药后 2 小时到 10 日间发生，似与剂量无关。胸片可见网状结节性或肺泡浸润，以肺底最为突出。浸润可不对称，约 1/3 病例伴有胸水（一般为单侧性）。治疗只需停药即可。慢性呋喃妥因性间质性肺疾病，有如特发性肺纤维化。初治 6 个月至数年后，出现呼吸困难和干咳。这些病人很少会有发热、嗜酸性粒细胞增多和胸水发生。胸片可见弥漫性间质改变，以肺下带最为突出。肺功能检查为限制性改变。停药甚为重要，但功能丧失可能是永久性的。如 2 个月后仍无改善，可用皮质类固醇治疗，但有关这方面的资料仍很贫乏。约 8% 患者死于慢性呋喃妥因性间质性肺疾病。

抗炎药

因类风湿性关节炎或其他慢性炎症性病变而应用小剂量氨甲蝶呤治疗的病人中，约 5% 发生肉芽肿性肺炎。多数患者都有发热、呼吸困难、啰音和低氧血症。10% ~15% 病例肺门淋巴结肿大，10% 病例有胸水。氨甲蝶呤所用剂量小时，一般在每周约 10 mg 平均 80 周后，出现肉芽肿性肺炎。BAL 显示淋巴细胞明显增多。停用氨甲蝶呤后，多数病人回应均佳；皮质类固醇亦有助益，但死于此型肺炎者亦有报道。

心血管用药

主要用于治疗顽固性室性心律失常（第 62 章）的胺碘酮（amiodarone），可使 5% ~10% 用药者发生间质性肺疾病。危险因素包括维持量 >400 mg/d 和既往已有肺部病变。全身麻醉、体外循环及肺血管造影时应用胺碘酮，对发生急性肺损伤有协同作用。

临床表现有两种形式。最常见的一种是起病隐匿的呼吸困难、咳嗽、发热和周身不适，伴有体重减轻。约 10% ~20% 病人有胸膜炎性胸痛。组织学改变为肺实质细胞内有含磷脂的板状包涵体出现。但这些鲜明的组织学改变可见于任何应用胺碘酮的病人，并非药物性肺损伤。胸片可见弥漫性网状结节性浸润。有些

病人起病较急,表现为发热和局限性肺泡浸润。这种临床征象可能酷似感染性肺炎,严重时则宛如成人呼吸窘迫综合征(ARDS)。多发性结节性肺浸润及坏死性肺炎亦有报道。如无 DL_{co} 下降15%的改变,胺碘酮性间质性肺疾病就不致发生。如已发生间质性肺疾病,胺碘酮又有合理药物可资代替(第59章~第62章),即应停用。室性心律失常亦当如此。如除继续用药外,别无选择,则可试用皮质类固醇治疗。

抗肿瘤药(第191章)

化疗药物所致间质性肺疾病,是免疫功能障碍和癌症患者发病和死亡的重要原因。这些病人的弥漫性肺浸润,约20%是药物毒性所致。化疗药物所致间质性肺疾病,应由排除法诊断。初治数周即有呼吸困难,继以咳嗽和间歇性发热。听诊可闻干啰音,杵变则未见报道。症状常在胸片改变前即已出现。胸片最初所见可能为只限某一肺叶的非对称性浸润,但浸润一般都会发展为弥漫性,分布一致。肺功能检查皆为限制型改变,DL_{co}减低。

博来霉素(bleomycin)亦常引起肺病。约10%病例为肺实质病,死亡率约50%。如有以下危险因素,博来霉素引发的肺反应将更增多,这些危险因素是:年龄(>70岁)、氧气治疗、放射治疗、多药治疗以及累计剂量在450单位以上。白消安所致间质性肺疾病,约见于以本品治疗的2%~3%病例,常在用药1年后发生。撤出本品或应用皮质类固醇,对间质性肺疾病一般皆无功效。环磷酰胺性肺病,可于治疗开始后数周到6年出现,病程经过不一。类固醇治疗有效和无效病例皆有报道。接受亚硝基脲(BCNU)和甲基CCNU治疗、剂量>1500 mg/m^2 的病例,约半数可能发生间质性肺疾病。这些药物与环磷酰胺可能有协同作用。丙卡巴肼(procarbazine)可致急性间质性肺疾病,末梢血和肺中嗜酸性粒细胞皆增多,并可有胸膜渗漏。

与环境和职业有关的间质性肺疾病(第89章,第90章)

肺泡充盈病

肺泡充盈病(alveolar filling disease)是指终末细支气管远端的气腔为血液、脂类、蛋白、水或炎症细胞所充斥。腺泡浸润在胸片上即表现为小结节样密度增高,边缘不很清晰。几乎所有肺泡充盈病最后都会成为间质性肺疾病。

GOODPASTURE 综合征

Goodpasture 综合征(第119章)的特征是弥漫性肺出血、进行性肾小球肾炎、循环中有抗肾小球基膜(GBM)抗体和抗肺泡基膜(ABM)抗体以及间质性肺疾病。患者多为18~35岁间青年男子,最常见的临床表现是咯血、呼吸困难、咳嗽和疲惫。咯血甚轻,亦可为大咯血而危及生命。约半数患者有肉眼血尿和恶心呕吐。约1/4病人发热、消瘦。低色素小细胞性贫血是 Goodpasture 综合征的特征。胸片可见两侧对称性肺泡或腺泡浸润。活跃出血停止后,肺泡浸润可在48小时内消退,残遗网状结节性浸润。肺内出血时,由于肺泡内红细胞对CO的摄取而使 DL_{co}增加。故 DL_{co}增高(>30%)高度提示弥漫性出血。Goodpasture 综合征的鉴别诊断包括系统性红斑狼疮、Wegener 肉芽肿病、Henoch-Schönlein 综合征、结节性多动脉炎、冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)等。95%病例血清皆有抗GBM抗体检出。有些病人还可由肾组织的免疫荧光检查落实诊断,肺活检则罕有必要。

此症可能自行缓解,但甚罕见。肾脏受累程度最能提示本病后果。治疗为皮质类固醇和细胞毒性药物,并需佐以血浆置换(plasmapheresis),务使循环中抗GBM抗体皆被清除。

特发性肺含铁血黄素沉着病

特发性肺含铁血黄素沉着病(idiopathic pulmonary hemosiderosis)为一罕见病变,表现为间歇性弥漫性肺泡出血而无血管炎、炎症、肉芽肿、坏死、循环中抗GBM抗体、肺静脉压增高及系统性病变等的存在证据。患者常有缺铁性贫血和间质性肺疾病。此症虽然主要见于儿童,但也有约20%特发性肺含铁血黄素沉着病发生在成人,一般为30岁以下年轻人。成人患者中,男性居多(2:1)。呼吸系统症状如咳嗽、疲惫、胸骨后痛以及贫血所致不适。心动过速、呼吸急促及肝脾大(20%)者有之。放射线检查常见弥漫性双侧性腺泡浸润。反复发作后,留下慢性间质浸润,偶有肺门和纵隔淋巴结病。系统性皮质类固醇治疗似能使急性发作的立即后果改善,但长期疗效仍待证实。

肺泡蛋白沉着病

肺泡蛋白沉着病(pulmonary alveolar proteinosis)的特征是肺泡内有非细胞性过碘酸-Schiff(PAS)阳性脂蛋白物质聚集,患病率为每百万人中3.7例。肺泡蛋白沉着症有3种不同病变,组织学表现则都相似,即获得性,先天性,继发性。获得性肺泡蛋白沉着症最多,90%以上病例属之,以进行性呼吸困难出现,起病缓渐,伴有咳嗽咯痰、疲困、消瘦和发热。患者中男子居多(男女之比=2.65:1.0)。多数患者抽烟(72%),虽然在吸烟上男女不同(男85%,女子39%)。肺呼吸量测定为限制型缺陷,弥散力减低尤甚。HRCT显示充气间隙毛玻璃样不透光性分布区位及小叶间壁增厚形成的"碎石路面"样(crazy paving)改变,很有特征。临床疑为肺泡蛋白沉着症的病例,75%可由BAL"乳样"流出液而确诊。由于缺乏GM-CSF或GM-CSF受体βc链的小鼠,能出现类似人类肺泡蛋白沉着症的情况,因此有关发病机制的研究都集中在GM-CSF上。获得性肺泡蛋白沉着症病人血清和BAL中已检出GM-CSF中和性自体抗体,但先天性和继发性肺泡蛋白沉着症病例则无此物。抗GM-CSF抗体可能有致病作用,抑制内源性GM-CSF,导致功能性GM-CSF缺乏,而使肺泡巨噬细胞(可能还有Ⅱ型肺泡上皮细胞)对表面活性物质的清除障碍。

治疗方面,首选病人全麻下以40~60 mL液体经双腔气管内插管进行的治疗性全肺灌洗。GM-CSF治疗也有几项小规模研究,约半数病例似能从中受益。临床经过极为不一,有些病例虽经反复冲洗,病情仍进行性加重,并发生感染。继发机遇性感染者约见于15%病例,包括诺卡菌(最常见)、隐球菌、曲霉、组织胞浆菌、分枝杆菌、肺囊虫、巨细胞病毒等。肺泡蛋白沉着症可能是一种稳定性复发性病变,故需反复冲洗(每6~24个月一次),也可能走向好转而不再复发,或发展为严重间质性肺疾病。2,5,10年存活率分别为70%,75%,68%。

先天性肺泡蛋白沉着症以常染色体隐性方式下传。最常见情况是表面活性蛋白B(SP-B)基因移码突变(frame shift mutation)的纯合子(121:2),致使SP-B mRNA不稳定,蛋白水平减低,而使表面活性蛋白C(SP-C)运作继发受累。纯合子生后很快发生严重呼吸窘迫,虽经体外生命支持,肺灌洗或表面活性物补偿,常仍发展至死。此突变的杂合子年届四旬时呼吸功能似仍正常,但鼠类模型提示随着年龄衰老,杂合子有可能发生肺顺应性(lung compliance)减低和气阱(gas trapping),发生高氧性肺损伤的风险增大。

继发性肺泡蛋白沉着症与接触粉尘及溶剂有关,包括硅、石棉、锡、镉、钼、二氧化钛、铝尘、水泥尘等。免疫缺陷症偶亦合并肺泡蛋白沉着症,如胸腺淋巴组织发育不全(thymic alymphoplasia)、重型联合免疫缺陷、IgA缺乏等。肺泡蛋白沉着症还见于血液病时,包括粒细胞性白血病的骨髓发育不良综合征(myelodysplastic syndrome)等。

慢性嗜酸性粒细胞增多性肺炎

此症的临床表现差异极大,自无症状至呼吸衰竭不等。最常见症状是咳嗽、发热(可达40℃)、呼吸困难、体重减轻、周身不适、夜间盗汗等。约1/3~1/2病人有喘息症状,但也有病人从未有过喘息。85%病人在病程中出现末梢血嗜酸性粒细胞增多,但也有约1/3病人起病时无此改变。末梢血中嗜酸性粒细胞数可达65%,但以10%~40%较为常见。急性发作时支气管肺泡灌洗(BAL),嗜酸性粒细胞可达40%以上。胸片所见不一,约25%病人可以见到几能据以诊断的典型改变:外周性、非肺段性肺泡浸润,皮质类固醇治疗后,2~4日即可消失,但以后仍可在同一部位复发。外周性致密浸润即所谓"照片阴性的肺水肿"。肺尖或腋部外周性致密浸润、肺叶实变、斑片性肺门周围浸润、结节性改变并有空洞形成以及双侧网状结节性浸润等,皆有报道。虽然慢性嗜酸性粒细胞增多性肺炎的诊断常甚明确,足以试用皮质类固醇治疗,但如无禁忌证存在,经支气管活检及BAL仍不可少。开放性肺活检则罕有必要。应用皮质类固醇后,慢性嗜酸性粒细胞增多性肺炎几皆可迅速改善;如无效验,诊断即有可疑。用药后,若干小时内即可好转,胸片改变可于2~4日后消失。患者常需长期治疗(6~12个月),因复发率甚高,即使皮质类固醇治疗持续1年,仍难尽免。

与肺血管炎有关的间质性肺疾病

肺血管炎综合征是一组不同的罕见病,临床和病理表现每多重合。间质性肺疾病虽非肺血管炎的常

见表现症候，但多数病人最终都会发生明显肺纤维化。

WEGENER 肉芽肿病(第284章)

Wegener 肉芽肿病为系统性疾病，上、下呼吸道和肾都有肉芽肿性、坏死性血管炎发生。所有病人都有呼吸道受累，但有些病情比较局限的病人，肾无明显病变。胸片一般可见多发性结节性或空洞性浸润，但也有以单个结节出现的。考虑 Wegener 肉芽肿病的患者，应检查抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)，但ANCA 阴性不能排除此症。确诊检查首选开放性肺活检。常规治疗以环磷酰胺(1~2 mg/(kg·d)口服)开始，配合皮质类固醇(泼尼松 60 mg/d)。临床征象消失后，泼尼松即应减量。90%以上病例初治后都能缓解。25%~30%病人在疗程顺利完成后或在皮质类固醇减量期间复发。如无系统性血管炎，以肉芽肿性病变为主的早期病例，可用复方新诺明(TMP-SMZ)(倍增片1片每日2次)。病变只限上呼吸道或肺(或二者皆有)时，复方新诺明治疗10日即可收效，但一般皆应治疗8周。如经此治疗无效，应按上述常规疗法处理。血清 C-ANCA 可用于病情活动性的监测。

CHURG-STRAUSS 综合征(变应性血管炎和肉芽肿病)(第284章)

这是累及上、下呼吸道的系统性坏死性血管炎，此前几皆先有变应性征象如哮喘、变应性鼻炎、药物反应之类情况发生。胸片可见双侧斑片性一过性浸润、弥漫性结节性浸润而无空洞形成或为弥漫性网状结节性改变。开放性肺活检能提供 Churg-Strauss 综合征确诊所需组织学证据。

遗传性疾病

间质性肺疾病可能缘于多种罕见遗传病，常染色体显性和隐性遗传皆可与此有关。

家族性特发性肺纤维化

这是一种常染色体显性遗传病，临床、放射线、生理和形态学表现皆与非家族性特发性肺纤维化无异。SP-C 基因突变可使更多同胞手足发生显性遗传的家族性间质性肺炎。杂合子有一野生型和突变型基因，外显子 5+128→A 颠换(transversion)，使得前肽 SP-C 的 C 端功能域中一个亮氨酸被谷氨酰胺非保存性置换(nonconservative substitution)，发生的特发性肺病，组织病理学改变不一，包括脱屑性间质性肺炎、非特异性间质性肺炎和一般间质性肺炎等。发生变异，可能是由于年龄、环境、遗传和感染性因素等对遗传缺陷的影响。突变区对前肽 SP-C 的正确折叠和加工至关重要。还曾报道另一缺陷，即前肽 SP-C 和活性 SP-C 蛋白表达皆未检出。

神经纤维瘤病(第459章)

约20%神经纤维瘤病患者(第291章)有间质性肺疾病，一般在35~60岁间发生，组织学改变与特发性肺纤维化相。尚无已知疗法。

结节性硬化症(第459章)

结节性硬化症(tuberous sclerosis)为常染色体显性遗传病，男女发病率相等，但表达度不一。已发现与9号染色体长臂上一个位点(9q34)和16号染色体短臂上一个位点(16p13)有连锁关系。典型三联征是皮肤血管纤维瘤(皮脂腺瘤)、癫痫和精神发育不全。以肺病症状出现的只有1%，都是女性。放射线征可能为囊状和网状改变。组织学征象与 LAM 同。

常染色体隐性病

已有几种常染色体隐性遗传病如 Gaucher 病、Niemann-Pick 病(第222章)、Hermansky-Pudlak 综合征(部分眼与皮肤白化症、血小板功能失常所致出血性缺陷和网状内皮系统中蜡样物〈ceroid〉聚集)等有间质性肺疾病报道。

推荐阅读

American Thoracic Society and European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia: General principles and recommendation. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 277 – 304.

美国胸科学会和欧洲呼吸学会就特发性间质性肺炎分类标准和为该病诊断条件发表的权威性共同声明。

American Thoracic Society. Pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: 646 – 664.

美国胸科学会为特发性肺纤维化的诊断和处理发布的共识性意见。

Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 2003, (Epub ahead of print).

临床和生理参数对特发性肺纤维化病人存活时间的预测作用，作者等的研究证明6个月中改变对基础特征的预测有增益作用。

Selman M, King TE, Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implication for therapy. Ann Intern Med, 2001, 134: 136 – 151.

特发性肺纤维化发病机制和治疗的当前认识。

Thomas AP, Lane K, Phillips J Ⅲ, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonias and cellular non-specific interstitial pneumonitis in one kindred. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 1322 – 1328.

报道一个大家族中与家族性特发性间质性肺炎有关的表面活性蛋白C基因突变。

Wells AU. Lung disease in association with connective tissue disease. Eur Respir Mon, 2000, 14: 137 – 164.

论述与结缔组织病有关的肺病临床表现、放射线征和治疗。

（孙 坚，范 鈥 译；王贤才 校）



第89章

职业性肺病

Jonathan M. Samet

间质性肺疾病(interstitial lung diseases,ILD)是破坏肺泡结构和小气道而使肺间质受到损害的。累及肺间质的职业病主要是肺尘埃沉着病(pneumoconioses)(表89-1)和超敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)。肺尘埃沉着病主要包括石棉沉着病、煤工肺和硅沉着病,都是长期接触超过法定允许浓度的粉尘引起的,很多发达国家包括美国都有这样的病例。虽然这些病正在减少,但在一些历史上就属高粉尘地区,仍有发生,还可作为"警示"病例,提示未设想到和未被有效控制的职业接触。铍(berylium)原来与生产荧光灯行业的肺病有关,现在则已广泛用于各种高科技项目。进入车间的新材料,也可能引起意料之外的病变。职业性ILD病人可能通过不同途径,来到基层保健医师处。医生面对的可能是过去未被诊断为职业性ILD,现以呼吸困难或胸片上原因不明性浸润而来就医的病人,也可能是原已作出诊断,为检测与此相关的生理障碍程度而来求助,一般都与法律程序或病废诉求有关。现在或过去接触可致肺病的有害物质者,亦可来筛检不良反应。

职业性ILD是由于吸入和滞留能诱发炎症和纤维化的粉尘所致。能被呼吸大小的粉尘,是由不同加工过程产生的,动力传动设备如钻头、磨研,操作者即有因吸入粉尘而发病的风险,邻近工作人员甚至并不与该物直接接触的人,亦可继发受累。肺对粉尘的防御系统包括上气道的物理性屏障(能把较大颗粒滤去)、黏液纤毛传送装置(mucociliary escalator)(清除吸入颗粒)和肺泡巨噬细胞(清理吸入和沉积在小气道与肺泡的颗粒)。颗粒大小决定它在呼吸道沉积的可能和部位。平静呼吸时,空气动力学直径(aerodynamic diameter)大于10 μm的颗粒,大多沉积在上呼吸道,但也有些这样大小的颗粒,能在劳动时进入肺内。3~10 μm之间的颗粒,常沉积在肺的较大气道;比这更小(约0.1 μm)的颗粒,主要沉积在小气道和肺泡。

炎症继以纤维化,是职业性ILD发生机制的核心内容,但不同肺尘埃沉着病作出的各种病理反应是由何机制发生的,仍未阐明。目前对肺尘埃沉着病发生机制的认识,特别强调肺泡巨噬细胞在粉尘吸入初期反应中的作用,还有细胞因子的释出以及巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和成纤维细胞等的相互作用。超敏反应性肺炎则是对吸入抗原作出的细胞免疫反应。至于特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis),遗传易感性被认为是对吸入职业性粉尘产生反应的决定因素。但是迄今还只有一种粉尘及其疾病的遗传连锁性被认定,即铍和慢性铍病。

预防这些疾病,主要是靠控制现场接触,即通过调节使接触限制在安全水平,明确呼吸保护措施。医疗部门筛检早期病变对此有补充作用,但已是二期控制途径。美国制定标准的部门是职业安全与保健局(OSHA)和矿山安全与保健局(MSHA)。医生作出表明控制措施失败的诊断,应一直与有关部门保持联系,取得雇主或工会的同意,最好是信任。预防和戒烟也能使涉险职业性肺病职工的呼吸道发病率及死亡率减低(第14章)。非恶性职业性肺病中,抽烟对肺功能的不利影响,似与其他职业因素是累加关系;而对肺癌来说,则大多数职业性致癌物(carcinogens)皆为协同作用(synergism)。新的遗传学方法最终有可能鉴定出易感性最高的职工,但在可预见的未来,预防仍将建立在工作现场的控制上。

临床已有明显病变发生的患者,应像其他慢性肺病一样,给予相应支持疗法。必要时应做肺炎球菌和

表89-1

矿质粉尘所致主要肺尘埃沉着病

粉尘	疾病	放射线征
石棉	石棉沉着病	网状,肺底为主
煤尘	煤工肺尘埃沉着病	结节性,上叶为主
钴	硬金属病	网状,肺底为主
硅	硅沉着病	结节性,上叶为主
滑石	滑石沉着病	圆形,不规则

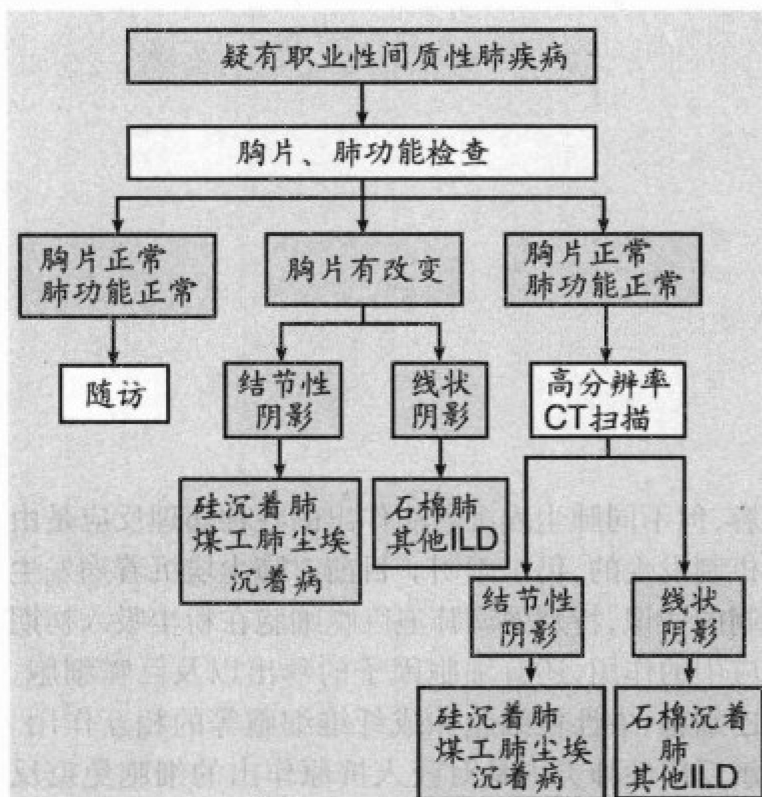


图 89-1 职业性间质性肺疾病(ILD)的诊断途径。CT = 计算机体层摄影。

流感疫苗接种,还可给氧治疗。鼓励患者从事体力活动,有些病人可能受惠于肺康复综合疗法。像其他晚期肺病一样,肺移植可能也是需要考虑的(第97章)。可能使这些病变时肺功能丧失减慢或恢复的物质,尚未作过充分临床对照试验。

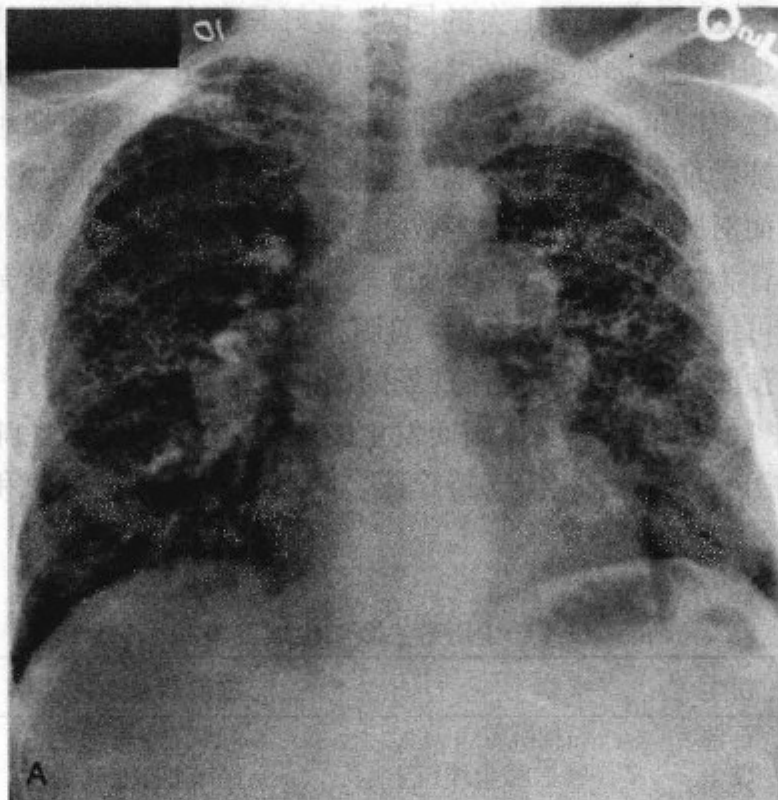
疑为职业性间质性肺疾病者的检查

一般检查

诊断职业性ILD,应根据相应临床症候和确切的接触史,它与肺病的发生应有内在联系。除接触史外,胸部放射线检查、肺功能测定和高分辨率计算机体层摄影(HRCT)是诊断性检查的关键项目(图89-1)。必要时还要排除一些临床症候相似的其他疾病。如一位有矿下作业和抽烟史的高龄男子,肺野出现结节性损害,可能是并发硅沉着病,也可能是原发性肺癌。临床病史应包括主要呼吸道症状:咳嗽,黏痰,呼吸困难,喘息等;对呼吸困难达何程度,要强调定量评估。为此应分层次地提出一些问题,如发生呼吸困难,是在平地还是上小山坡时发生的?在平地步行比同龄人慢吗?走过100码左右就要停步喘息吗?是否在从事一些日常活动如穿衣、沐浴时发生呼吸困难?体检时应注意提示晚期病变的杵状指和紫绀。胸部检查要注意呼吸音质地,如有捻发音,应注意出现时间(早或晚)及类型(细或粗糙)(第81章)。

病史

怀疑职业病的患者,应有完整职业史。每份工作



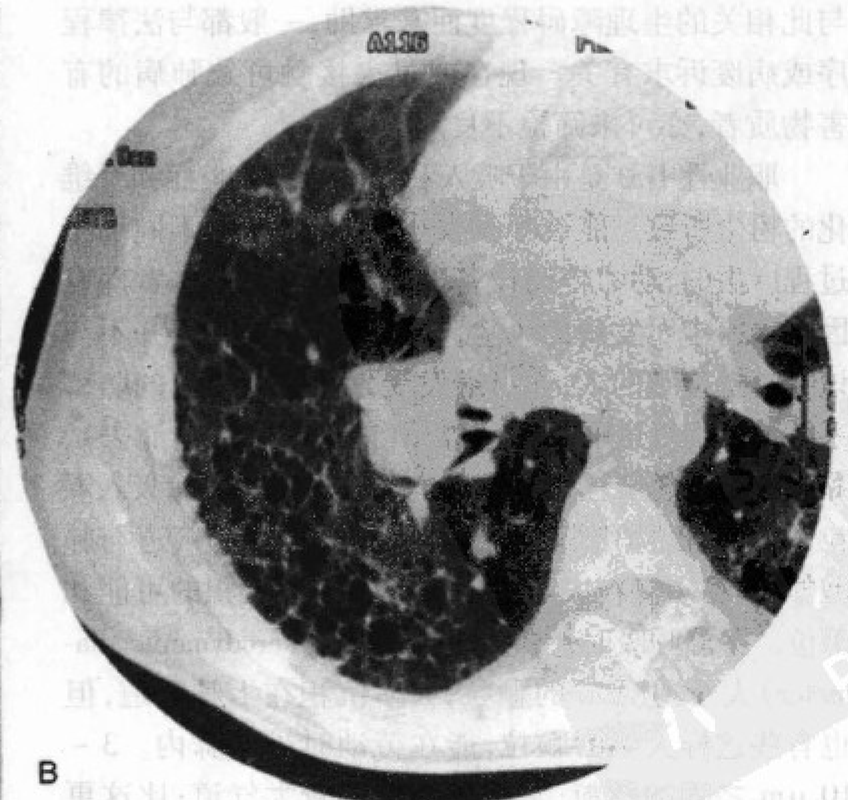


图 89-2 铍中毒病人的后前位胸片(A)和高分辨率 CT(HRCT)扫描(B)。胸片可见肺门淋巴结病及广泛浸润,HRCT 显示气腔大量破坏和浸润。

都应系统记录,说明患者在何企业,具体从事何项工作和工作中接触情况,呼吸防护设备的需求和实际使用情况,同事中发病情况等。季节性、业余性的临时性工作也不能忽略,因为这类工作发生有害接触的可能性也许更大。从事特定工种的日期亦需关注,因为在过去几十年中,对很多粉尘的接触程度都比现在高。现在比较常见的肺尘埃沉着病虽在减少,但有些接触(如铍)仍甚广泛,较新接触也可能引起 ILD。病史中应问到具体接触何物(如石棉),是由于业余消遣还是通过家属职业而接触到的。进入工作场地与症状发生的暂时性联系,可能提示接触激起超敏性肺炎。

病史还应包括抽烟(包括烟卷及其他烟草消耗)情况(第 14 章)。与吸烟有关的慢性支气管炎及慢性气流受阻,可能是引起咳嗽和呼吸困难的原因,也可能使职业性肺病的诊断更为复杂。

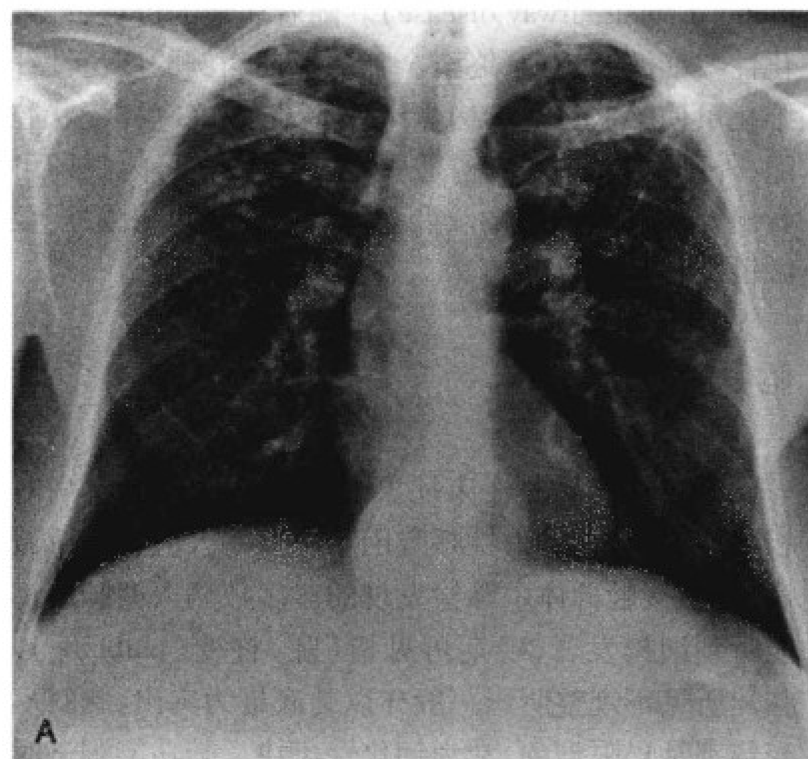
胸部影像检查

除全面了解职业史外,疑为职业性 ILD 病人的诊断评估还应包括肺的影像检查,以确定肺内病变的存在,如有浸润性改变,应对其特征进行描述。一切疑有职业性 ILD 的病人,都应留下常规后前位和侧位胸片。大多数肺尘埃沉着病病人,胸片都有改变,但也有 10% ~20% 病例不是这样。浸润类型(网状还是结节性)和分布,可以提示内在病变(表 89-1)。国际劳工组织(ILO)为肺尘埃沉着病后前位胸片上改变,提出了一个规范的分类系统。此系统原来是为流行病学研究设计的,现已广泛用于临床。该系统对肺实质中小阴影,按形态(圆形或不规则)、大小、分布、大量或是集中等进行分类。在 12 分评分表上的“大量”是提示组织病理学改变的程度。肺尘埃沉着病病人如胸片上所有阴影的直径都在 1 cm 以下,称为“单纯性”,如直径在 1 cm 以上,则为“复杂性”。

HRCT 在 ILD(包括职业病)中的应用正在增加。1 ~2 mm 厚度窄层面可以看到肺实质的精细结构,揭示间质改变和肺气肿。如铍中毒时胸片可见肺门淋巴结病及大量浸润,HRCT 则可证实大量气腔破坏和浸润(图 89-2)。硅沉着病时胸片可见典型结节性影像,HRCT 除结节外还可显示气腔增大(图 89-3)。HRCT 的作用还在发展,但对胸片所见正常而疑为职业性 ILD 的病人,是应考虑 HRCT 的。当然,HRCT 对异常程度的定量评估和检查肺气肿范围上,也有重要作用,但目前还不推荐用于这方面的检查。

肺功能测试

一切涉险职业性 ILD 病人,都应做肺活量(呼吸量)测定(spirometry),并与性别、种族、年龄和身高的预期值比较(第 82 章)。如结果在正常范围内,即无需进一步检测,除非病人有呼吸困难症状或胸片提示肺尘埃沉着病的改变。这些病人应像肺量测定结果不正常的病人一样,作一氧化碳的一次性呼吸弥散量



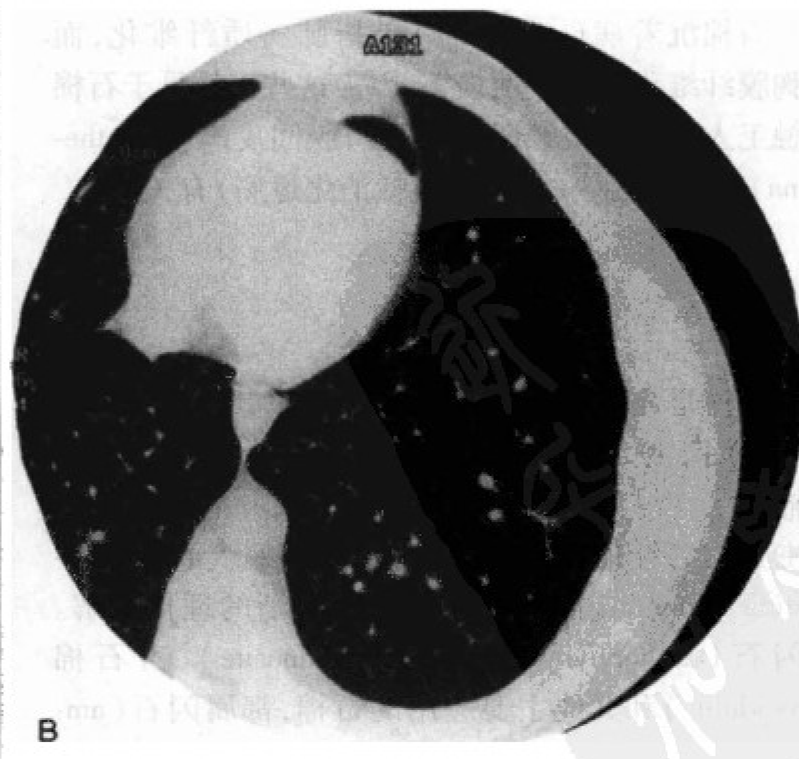


图 89-3 硅沉着病病人的后前位胸片(A)和高分辨度 CT(HRCT)扫描(B)。胸片可见典型结节性阴影,HRCT 可见结节性改变及气腔增大。

测定和肺容积(肺总容量〈TLC〉和残气量)测定。检查呼吸困难,定量评估运动障碍,可能还需测定运动时血气含量和气体交换参数。

介入性诊断检查

诊断职业性 ILD,很少需做介入性检查,但根据临床情况,为除外其他诊断而做活检,可能还是必要的。支气管肺泡灌洗(BAL)是介入性最小的检查,灌洗液可用于粉尘和纤维分析,细胞分型,但目前也还是一项研究性项目。经纤维光束支气管镜取样的肺活检,可能作出特异诊断,取得的样本像开放性肺活检一样,都可用于粉尘和纤维分析。偏振光显微镜检查(polarized light microscopy)现已成为常规项目,可用于检查晶体,含铁小体(ferruginous bodies)(铁蛋白包被的纤维)则以常规光学显微镜检查即可。如出于法医方面的需要,还可以更高级检测技术,对肺组织中颗粒进行鉴定和定量。

肺尘埃沉着病

石棉沉着病

定义

石棉沉着病(asbestosis)是指肺实质纤维化,而非胸膜纤维化及斑块性损害,因为这些都常见于石棉接触工人。石棉接触还与胸(腹)膜间皮瘤(mesothelioma)、肺癌、喉癌(可能还包括消化道癌)有关。

病因

石棉是几种纤维化硅酸盐矿质,以其独特的理化性能而用于绝缘、加固材料和其他用途。所有类型的石棉纤维,皆与石棉沉着病、胸膜病及肺癌有关。美国主要用的纤蛇纹石(chrysotile),属蛇纹石矿(serpentine mineral),能在组织中进行缓渐的理化溶解。直闪石(anthophyllite)、铁石棉(amosite)、青石棉(crocidolite)和其他主要应用的石棉,都属闪石(amphibole)矿群,纤维是针形而不是纤蛇纹石纤维那样的卷曲,溶解较难。纤蛇纹石即温石棉的致间皮瘤作用似低于闪石。

流行病学

石棉纤维在20世纪被广泛应用,大量工人直接操作此物而多有接触,附近工人则为间接接触,甚至家属亦可通过衣服带回的石棉而接触此物。接触群体包括石棉矿工和磨研工,生产石棉制品(如纺织品和刹车带〈brake linings〉)工人以及其他建筑业职工。现在很多建筑物都含有石棉成分,故管理和维修人员能接触石棉,清除石棉和拆毁建筑物的工人也是这样。但一般建筑物中的居民石棉接触极低,不致发生石棉沉着病。与石棉纤维的接触有积累性,故可使发生石棉沉着病的风险增高。但超常大量接触的情况例外,他们要到初次接触后15~20年才会出现征象。由于此病风险已广为人知,因此接触者已在减少,很多发达国家(包括美国)已在引入代用品。现在发生石棉沉着病风险最大的工人群体,是从上世纪70年代初期开始接触石棉的那些工人,随着这些人的日渐衰老,石棉沉着病发病率应渐减少。

病理

石棉沉着病的实验模型表明:最早损害是在肺泡管和支气管周围,沉积在这里的石棉纤维,引来巨噬细胞。接触石棉工人的肺中,小气道出现炎症性和纤维增生性损害,即"矿尘性小气道病"(mineral dust-induced small airway disease)。随着病情的进展,纤维化性改变波及越广,终至全肺。晚期病例的广泛性纤维化可使肺的正常结构受到破坏,形成蜂窝样囊状腔隙,外围即纤维化。晚期病例肺小而质硬,肉眼即可看出纤维化和蜂窝样改变。石棉小体则可由常规显微镜窥悉。

临床表现

石棉沉着病的临床征象与其他间质性肺疾病时相同,即咳嗽和劳力性呼吸困难。有些人的石棉沉着病,是从接触群体中筛检发现的。多数病人两肺底都能听到细捻发音,晚期可见指(趾)杵变(clubbing)。胸片所见不规整阴影一般亦以肺底最为突出,胸膜病变特别是局限型的,常为钙化性斑块。肺功能测试时的生理障碍程度,则视石棉沉积轻重而异。小气道损害所致气流受阻,表现为呼出气流-容积曲线的形态

改变,肺容积减低时,气流速率也相应下降。但吸烟者的气流受阻,不能立即归咎于石棉接触。临床已有明显呼吸困难的病人,肺量测定可见用力肺活量(FVC)减低而1秒钟用力呼气量(FEV_1)与FVC之比则仍正常,TLC及弥散量则皆已减低。但以上典型生理改变不是都能看到的,吸烟所致阻塞则可使肺功能改变的评估更为复杂。很多病人的进行性运动试验显示运动耐量受限和氧饱和度减低。

诊断

如有明显石棉接触史,临床、放射和生理检查的ILD改变符合石棉沉着病,又无其他伴有肺间质相关症候的疾病如硬皮病(第281章)之类存在,则诊断石棉沉着病应甚可靠。从开始接触至发病,至少需经15年。胸膜斑块是提示曾有石棉接触的有力指征。活检证实的ILD患者如无可靠接触史,则石棉小体的存在更应使人想到石棉沉着病的可能。有时需对石棉小体或纤维,进行更正规的计数。

治疗

目前对石棉沉着病尚无有效疗法,只能适当给予支持疗法,包括接种流感和肺炎球菌疫苗,必要时给氧等。适选病人肺移植亦可考虑。由于接触石棉可使肺癌风险增加,故应强调戒烟,这对石棉沉着病患者可能是特别重要的。

预后

放射线检查显示的石棉沉着病,病程经过不一,有些病人还在发展,有些则静止不前。影响进展的因素尚未充分明了,可能与石棉累计接触量、接触类型和时间长短等情况有关。胸片上所见纤维化程度是死亡率重要预测因素。

煤工肺尘埃沉着病

定义

煤工肺尘埃沉着病(coal workers' pneumoconiosis)是吸入煤矿粉尘所致肺实质病。如胸片上所见不透线影像直径<1 cm,则为“单纯性”病变。如有任何结节性阴影直径>1 cm,则为单纯性煤肺合并进行性大块性纤维化。接触煤矿粉尘还可发生工业性支气管炎,患者肺功能损失的速率也比衰老性损失时为快。但这样接触造成的结果还不认为是煤工肺尘埃沉着病,尽管它也会使煤矿工人发生呼吸道病变。由煤矿粉尘引起的肺病,统称为“黑肺”(black lung)。

病因

煤炭是一组含碳物质,以硬度分级,最软的是泥炭(peat),最硬的是无烟煤(硬煤,anthracite)。吸入煤尘引起煤工肺尘埃沉着病,吸入更纯的碳物质如灯光煤烟(lamp-black)和黑烟末(carbon black),也能发生一种类似肺病。煤尘中的硅,可能也与煤工肺尘埃沉着病的发生有关。从单纯性煤肺发展为进行性大块性纤维化,除煤级和煤矿粉尘接触外,尚未发现其他决定因素。

流行病学

大量流行病学资料证明:煤工肺尘埃沉着病的发生风险,是随矿内粉尘水平和累计接触量而增加的。与煤的等级也有关,以较硬的煤风险最大。对地下煤矿工人的死亡率研究表明:进行性大块性纤维化可使死亡率增加,但单纯性煤工肺尘埃沉着病的不良影响较小。美国自1969年《煤矿保健与安全法》通过以来,矿工接触量减少,近年来进入矿山的工人涉险情况应已减低。

病理

煤工肺尘埃沉着病的特征是煤斑(coal macule),它是呼吸性细支气管周围含煤尘的巨噬细胞局灶性聚集而发生的炎症性损害。煤斑可向肺泡发展,伴有小气道和肺泡纤维化以及局部肺气肿。还可发生更大的“煤结节”(coal nodules),质硬,胶原和网硬蛋白中有粉尘充斥的巨噬细胞。如结节至少在2 cm以上,病理学上即可诊断为进行性大块性纤维化,但放射学的界定是阴影至少1 cm。这些损害中也有胶原,可使肺结构受到破坏。Caplan综合征即类风湿性肺尘埃沉着病时,肺内出现多发性结节,直径1~5 cm不等,主要在肺外周部位。

表 89-2

与硅接触有关的主要职业

磨工	石英粉工
铸工	石英铣工
玻璃制作	石工
陶瓷工	地表矿钻探工
采石工	井下矿工
喷砂工	

临床表现

接触煤矿粉尘的矿工，可以咳嗽、咯痰（反映工业性支气管炎）和呼吸困难（与肺功能障碍有关）而来就医，发生这些情况，可能是由于累及肺实质的进行性大块性纤维化，或与粉尘性气道病有关的通气功能迅速减低。单纯性煤工肺尘埃沉着病除典型放射线征外，无特异性临床征象；很多矿工虽有广泛性放射线征，但无症状，或只有轻度肺功能改变；有些人肺功能已明显障碍，放射线征则甚微或无。单纯性病变时，胸片主要为小结节性改变，以肺上带为主。网状影像亦可见到，以吸烟者较多。

进行性大块性纤维化伴有进行性呼吸困难和肺动脉高压，终至呼吸衰竭。胸片可见进行性大块性纤维化的典型结节，病肺常见收缩（主要在上叶），代偿性充气过度则多在下叶。结节可能形成腔洞，而有黑痰咳出（melanoptysis）。进行性大块性纤维化时，肺功能障碍明显，特别是有大结节存在时。气流受阻（FEV_1 及 FEV_1/FVC 减低）和限制性改变（TLC 下降）皆可发生。一次性呼吸的一氧化碳弥散量（DL_{co}）亦减低，还可能发生休息时低氧血症或运动时氧饱和度不足。有多发性外周性结节改变的矿工，应想到 Caplan 综合征；有类风湿性关节炎或虽无关节炎但循环中有类风湿因子的矿工，可能发生这种罕见综合征（第 286 章）。

诊断

煤工肺尘埃沉着病根据相关接触史和胸片典型改变即可作出诊断。可能为进行性大块性纤维化的病人，应考虑其他病因性肺肿块（包括肺癌）的可能。

治疗

煤工肺尘埃沉着病目前尚无有效治疗。肺功能不良者，应给予适当支持和康复处置。

预后

煤尘总接触量和单纯性肺尘埃沉着病进行性加重，可以预测进行性大块性纤维化的发生，而使发病率及总死亡率增加。单纯性肺尘埃沉着病本身不会使死亡率增高。

硅沉着病

定义

硅沉着病（silicosis）是与接触晶体硅有关的肺实质病，包括急性、快速性和慢性即经典性硅沉着病 3 型，临床表现及硅接触时间过程各不相同。急性硅沉着病时的肺泡充盈性病变是在重度接触后数年内发生的。快速型硅沉着病是在接触后 5～10 年内发生，临床表现与慢性硅沉着病相似，而后者是要经历较长潜伏期才会发生的。

病因

病原物晶体二氧化硅，地壳中大量存在，分布至广，工业用途极多，石英（quartz）就是最常见的一种。因此美国仍有大量（好几百万）工人仍在接触硅（表 89-2）。

流行病学

像其他肺尘埃沉着病一样，发病风险随接触时间和水平而增加。硅接触的危害性虽已认识很久，接触标准亦已颁行，但新病例甚至急性硅沉着病仍在发生，如近来在喷砂、土硅和钻探等业职工中即有报道。

病理

像煤工肺尘埃沉着病一样，慢性硅沉着病亦有单纯性和进行性大块性纤维化两型。最早出现的损害是含粉尘的巨噬细胞集结于细支气管和间壁周围以及胸膜下区。硅结节是由胶原构成的无细胞核心，外为巨噬细胞、淋巴细胞和成纤维细胞构成的包囊。硅结节亦可累及肺门淋巴结。硅结节融合形成进行性大块性纤维化损害，为致密透明化结缔组织块，炎症

则甚轻微。快速型(急进性)硅沉着病(accelerated silicosis)很快发展为进行性大块性纤维化,急性硅沉着病则与此不同,结节甚少或无,肺泡内为蛋白物质充斥。硅接触者和硅沉着病患者肺中皆可由偏振光显微镜检查出提示硅的双折光颗粒。

临床表现

慢性硅沉着病如无进行性大块性纤维化,生理影响即甚微。咳嗽、咯痰可能反映粉尘接触有关的支气管炎,但也可能与吸烟有关。像煤工肺尘埃沉着病一样,进行性大块性纤维化时,肺功能检查可有明显改变,临床亦有明显呼吸困难。还可发生气流受阻和肺限制性改变。急性硅沉着病以进展迅速的呼吸困难出现。硅沉着病病人更易发生分枝杆菌感染(第341章),故亦可以发热、消瘦之类感染症候出现。

慢性硅沉着病时,胸片可见小结节性损害,常以上叶为主(图90-3)。结节钙化罕见,肺门淋巴结肿大、钙化亦鲜有之。进行性大块性纤维化时的团块性损害主要见于上叶,下叶常有代偿性充气过度。急性硅沉着病时,胸片可见广泛实变。硅接触者亦可发生Caplan综合征,但甚罕见。

诊断

诊断慢性硅沉着病,应根据胸片典型改变和接触含硅粉尘的职业史。在对硅接触者作出进行性大块性纤维化的诊断前,还应考虑其他病因所致肺内团块性损害,具体说来,即包括肺癌和分枝杆菌感染。重度硅接触并有弥漫性实变者,应考虑急性硅沉着病。除非根据患者的流行病学特征已可确诊为急性硅沉着病,可能需由肺活检以落实诊断,排除其他病变。

治疗

像任何慢性肺病一样,可能需予支持疗法、给氧和康复性处置。有一项报道提出皮质类固醇治疗似有短期效益,但目前还不能推荐应用。由于硅沉着病患者发生分枝杆菌(特别是结核杆菌)病的风险增加,因此一切硅沉着病病人每年都应作结核菌素皮试,如为阳性,应检查活动性结核。皮试阳性尚无活动性病变者,亦应建议异烟肼预防。有些研究证明:

表89-3

当前用铍行业

宇航	核反应
铍提取、制备和冶炼	核武器
陶瓷	电镀
牙合金(冠面合金)及假牙	电讯
电子	机床和刻模
铸造	

有活动性结核的硅沉着病病人,可能应做长期抗结核治疗(第341章)。

预后

快速型和急性硅沉着病预后不良,二者皆可发生进行性肺功能减低,急性硅沉着病可能迅速致死。进行性大块性纤维化则经过不一,但亦可致进行性呼吸障碍和呼吸衰竭。决定慢性硅沉着病向进行性大块性纤维化发展的因素尚未肯定。

其他肺尘埃沉着病

吸入其他矿质和金属粉尘,也能发生肺尘埃沉着病(表89-1)。除石棉外,其他硅酸盐亦可引起间质性肺疾病,如滑石、高岭土、云母、蛭石(vermiculite)等。良性肺尘埃沉着病系吸入钡(钡沉着病,baritosis)和锡(锡沉着病,stannosis)所致。合金和喷砂需用钴,接触者可致硬质合金病(hard-metal disease)。从事金、宝石及其他材料磨研和铸造的工人,应想到这种弥漫性间质病,可能伴有明显临床症候,有些接触人造纤维的工人,胸片上也会出现小阴影,但尚未从这些新纤维接触者中,发现不同的肺尘埃沉着病。混合肺尘埃沉着病(mixed-dust pneumoconiosis)为一非特异性术语,常指接触几种类型粉尘,胸片上既有圆形又有不规则影像的病人。典型病例除接触硅尘外,还接触另一矿尘。

铍病

铍病(beryllium disease)是因吸入铍而发生的肉芽肿性肺病,铍是一种稀有金属,现已广泛用于高科技领域(表89-3)。现在见到的典型病例,起病缓渐,属慢性铍病,还有一种比较急性的,是过去接触水平高时报道的。铍病最初见于提取和生产铍的工人以及制造含铍磷荧光灯的工人。不直接与铍打交道的

人和铍加工厂附近居民,也有铍病报道。现代工业使大量工人面临此病的风险,如一项对核武器工人的研究表明:工人接触者中,约5%对铍致敏。虽然美国职业安全与卫生管理局(OSHA)颁行的接触标准是适当的,但仍有慢性铍病案例不断被发现。

由于对铍病发生机制认识的提高,有关本病的免疫学基础和易感性的遗传学基础的认识,也在深化。铍作为一种金属,在主要组织相容性复合体Ⅱ类分子面前,起抗原或半抗原作用,使T细胞致敏(第42章)。对慢性铍病易感性增高,已锁定在一种特异性遗传标记物 HLA-DP B1 谷69上;此标记物能影响肺内T细胞与受体的结合。因此它最终可能被证明是鉴定最大风险工人的实用工具。利用铍淋巴细胞转化试验,已证明能对铍致敏。在这项体外检测中,由支气管肺泡灌洗获得的血中淋巴细胞或肺淋巴细胞,都与铍盐接触,而致敏者将出现增生现象。此检查能确定已发病者,也能确定对铍致敏但尚无慢性铍病迹象的工人。

淋巴细胞转化试验可以证实铍接触,但由组织标本和尿也能做此检查。铍病患者可能既有呼吸又有系统性症状,胸片所见自正常至弥漫性间质浸润和肺门淋巴结肿大不等。皮质类固醇治疗可能有益,但应终生不辍。

超敏性肺炎

超敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)主要为一肉芽肿性间质性肺疾病,因吸入外界不同抗原和化学物质所致。虽然间质纤维化传统上即被认为是一种肉芽肿性病变,但有些病人可能只有间质纤维化而无肉芽肿。如肺或其他组织样本中有肉芽肿存在,则鉴别诊断应包括结节病与超敏性肺炎。后者可以急性病形式出现,但亦可为有肺纤维化的慢性形式。工作现场往往是接触抗原的场地,抗原是由加热、通风和空调系统以及其他加湿装置或物质的微生物污染而产生的。与超敏性肺炎有关的化学物质有异氰酸盐和1,2,4-苯三酸酐(trimellitic anhydride)。诊断需凭临床征象、接触史并有作用于抗原的沉淀抗体检出。超敏反应肺炎基因在免疫反应中的多态性也在积极研究中。

推荐阅读

Balmes J, Becklake M, Blane P, et al. Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 787-197.

美国胸科学会环境与职业卫生大会上,美国胸科学会就职业对气道病的影响发表的权威意见。

Eschenbacher WL, Kreiss K, Lougheed D, et al. Nylon flock associated interstitial disease. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159: 2003-2008.

与尼龙毛屑有关的间质性肺疾病。

Saltini C, Amicosante M. Beryllium disease. Am J Med Sci, 2001, 321: 89-98.

论述目前对铍病发生机制的认识。

(王贤才,郭mouth甫,范 鲦 译;曾汉英,夏雅阁 校)

第90章

肺的理化和吸入性损伤

Claude A. Piantadosi

肺的理化损伤

肺的广袤而精致的表面在广泛的防御机制保护下,不致遭受外界毒性物质的损害。正常情况下,吸入的气体都经充分湿润并加热至体温,所以较大颗粒性物质都在上气道被清除(第82章)。但是这些正常防御机制仍不足以处理很多理化物质对肺的侵害,可因吸入损伤性化学物质或因接触有害物理环境而发生肺病。

温度损伤和烟雾吸入

病因

重大烧伤(第108章)后,约1/3病人发生肺并发症,成为与烧伤有关的主要死亡原因。体外并无烧伤,单由烟雾吸入,亦可造成呼吸道损伤。肺的温度性损伤与4类并发症有关:(1)**即发性反应**,即温度性损伤对上气道的直接损伤,引起上气道梗阻;(2)一氧化碳和氰化物**中毒**;(3)温度伤24~48小时后发生的**急性呼吸窘迫综合征**(ARDS);(4)**迟发性肺并发症**如肺炎、肺不张、血栓栓塞等,胸部烧伤时还可使胸壁受到限制。

烟雾组分是高温分解(pyrolysis)和燃烧不完全的副产品,很多都是强烈的黏膜刺激剂和支气管收缩剂,造成上、下呼吸道损伤。有些烟雾组分已一再确认为呼吸损伤的肇因(表90-1)。烟雾吸入很少引起肺实质的温度性损伤,这是因为上气道对吸入空气的湿化和温度调整作用很大,使肺泡组织得以免于烧伤。但蒸气烧伤和封闭空间爆炸例外。

临床表现

烟雾吸入的初发症候是呼吸急促、咳嗽、呼吸困难、喘息、发绀、声嘶和喘鸣(后者为一不良凶兆)。面部烧伤可以提示烟雾吸入和上气道温度性损伤。伤后12~48小时,患者可出现低氧血症的加重,并因非心源性肺水肿而使肺顺应性减低。胸片可见弥漫性斑片性浸润。感染为一重大并发症,常为铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)所致。肺对感染的防御机制,因气道上皮的温度性和化学性损伤以及气管内插管或气管切开插管的存在而受到干扰。感染途径为吸入空气中细菌,或为皮肤烧伤处的血行播散。

伤后24~48小时可能发生ARDS。烧伤时ARDS的发生原因尚有争议,可能包括烟雾中引起化学性肺炎的成分,循环中烧伤毒素,弥散性血管内凝血(DIC),微栓塞,神经病因性肺水肿等因素。体表温度性损伤程度与以后发生的呼吸窘迫症并无相关性。

治疗和预后

以重大烧伤或以烟雾吸入史而来就医的病人,最直接威胁生命的并发症是上气道梗阻和一氧化碳(CO)

表90-1

烟雾性呼吸道损伤时的毒性副产品

来源	副产品
棉,纸,木料	丙烯醛,CO,乙醛
石油制品	丙烯醛,CO,苯
聚氯乙烯(PVC)	氢氰酸(氰化氢),CO,氯,光气
尼龙,丝,羊毛	氢氰酸,氨
硝化纤维素(火棉)	氮氧化物
硫化物	二氧化硫

CO=一氧化碳。

中毒。故应注意观察这些并发症的有关症候。喉和气管支气管炎症，皆可由纤维光束支气管镜发现。应做动脉血气分析，如有明显气道受阻征象，应即插管或作气管切开。皮质类固醇可能有助于上气道水肿的治疗，但其应用需甚审慎，因为无论就皮肤还是肺损伤的处理而言，感染都是最应关注的问题。预防性应用抗生素预防肺炎实无意义，倒可能诱发耐药菌感染。应通过周密的洁肺处置、空气湿化和无菌吸引等法，减少肺炎的发生。支气管镜可能应做系列检查，以清除黏液栓，防止肺段性肺不张和梗阻后感染。肺的迟发性烧伤并发症有肺不张（第 87 章）、血栓栓塞（第 94 章）和肺炎（第 92 章）。

一氧化碳中毒

病因

吸入烟雾必然会带来 CO 的摄取。有些火灾时，因其塑料化合物的燃烧，除 CO 吸入外，还伴有氰化物中毒。接触汽车废气（automobile exhaust），冬季煤炉烟雾逸出，亦可致 CO 中毒。因此 CO 是美国意外中毒的主要原因。

CO 中毒是由于置换血红蛋白中氧而使组织缺氧。因为 CO 与氧都与血红蛋白的铁卟啉核心竞相结合。与 CO 的结合虽是可逆的，但其亲和度则是氧的 200 倍以上。在碳氧血红蛋白（carboxyhemoglobin，HbCO）存在的情况下，未被 CO 占有的血红素对氧的亲和度也会增加。这种与 HbCO 有关的氧亲和度使氧合血红蛋白解离曲线向左移动，影响氧向组织释出。CO 对血红蛋白的这两种影响，促使组织中氧分压减低。组织缺氧可使重要脏器系统如脑和心脏，发生严重功能改变，故需持续给氧。不仅如此，组织中氧分压（PO_2）减低时，CO 将与细胞内血红素蛋白（hemoproteins）如肌红蛋白和细胞色素 C 氧化酶结合，而使其功能受到抑制。

临床表现

急性 CO 中毒的临床症候不一，最常见的是与中枢神经系统有关的征象。正常不吸烟者可在 HbCO 含量达 10% 时出现症状。慢性阻塞性肺病（COPD）和冠心病者，对 HbCO 作用更为敏感。吸烟者由于 HbCO 经常保持在 3% ~ 10% 水平，因此他们可能耐受较高水平 HbCO 而不致出现症状。CO 中毒的常见症状如头痛、恶心呕吐、神志混浊、视力障碍等。中毒更重时，可致惊厥发作、短暂意识不清、昏迷和死亡。代谢性酸中毒、肺水肿和横纹肌溶解（rhabdomyolysis）（第 109 章）亦可见于严重 CO 中毒时。“经典性”临床征象的嘴唇和甲床樱桃红色实不常见。约 10% 病人有迟发性神经症候，最常见特征为记忆、注意力和人格方面的问题，约在初发中毒 2 ~ 30 日后出现，恢复甚慢。引起迟发综合征的主要危险因素是年老、长期接触和有过意识丧失。

诊断

根据接触病史和血中 HbCO 水平增高作出诊断。鉴别诊断包括药物过量、其他中毒（如氰化物）、脑血管意外等。临床诊断需由 CO - 氧测定确认血中 HbCO 含量增高所证实。但临床病情的轻重，实比 HbCO 水平更能反映接触（吸入）时间的长短和程度。

治疗和预后

轻度 CO 中毒在脱离有害环境后数分钟至数小时一般即可消失。重度 CO 中毒时，吸入高浓度氧能加速 CO 与血红蛋白的分离。意识混浊及其他严重中毒病人，应由气管内插管吸入 100% 氧至少 6 ~ 12 小时。纯氧可使体内 HbCO 消失的半存留期约自 240 分钟减至 60 分钟。意识不清或有其他神经障碍、有心脏病症状或体征出现以及 HbCO > 20% ~ 25% 的病人，如有条件应接受高压氧治疗。[1]绝对大气压（ATA）2.5 的高压氧，可使 HbCO 半存留期减至约 20 分钟。在高压下溶于血浆的氧，亦可避免氧合血红蛋白解离问题，加速 CO 从组织结合部位如肌红蛋白（myoglobin）和细胞色素氧化酶（cytochrome oxidase）的清除。几项随机对照试验证明：只要处理及时（一般在 8 小时内），就有可能避免严重神经系统后遗症包括迟发性神经综合征的发生。[2,3]辅助疗法如皮质类固醇、通气过度、应用甘露醇和低体温疗法等，虽可用于重度 CO 中毒，但疗效实皆未证实。

轻至中度 CO 中毒病人，神经系统恢复甚佳。重度 CO 中毒的预后则颇不一，与中毒程度及时间长短有关。短期记忆障碍、抑郁以及与基底神经节损害有关的症候，已有充分报道。迟发性神经综合征一般要经 6 ~ 12 个月才能逐渐恢复。

吸入其他毒性气体

很多气体和化学物质,都能引起呼吸系统的急性(有时是慢性)损伤,这种情况在工业环境里发生最多。少数物质能引起"哮喘样"反应,而有咳嗽、胸痛和喘息发生。像二异氰酸甲苯(toluene diisocyanate)和其他异氰酸盐(生产聚乌拉坦泡沫材料时可作为气体释出)、铝焊熔剂(aluminum soldering flux)和铂盐等,都是典型例证。从有症状者已发现作用于铂盐的反应素抗体和沉淀抗体,提示为一免疫反应。但异二氰酸甲苯反应尚未发现变应性机制。脱离接触后,症状一般即可消失;但接触时间长,可能造成慢性肺损伤。

病因

很多高刺激性气体都能引起**急性化学性肺炎**(acutechemicdpnenmontis)。这些气体如氯(化学和塑料业中用于水的消毒)、氨(冰箱用)、二氧化硫(用于造纸和熔炼含硫矿石)、臭氧(焊接和光化学烟雾产生此物)、二氧化氮(谷物青贮饲料分解时释出)和光气(用于苯胺染料的生产)等。

刺激性气体造成损伤的机制不同。大多是以强酸、强碱或氧化剂作用而致伤的。在水溶液中为强酸或强碱的化学物质如氯化氢、硫酸、二氧化硫和氨等,它们的气体更多作用于上气道。

刺激性气体的临床反应不一,但似与急性刺激的程度和气体的水溶性密切相关。刺激性较小的气体如臭氧和氮氧化物、光气、汞、羰基镍(nickel carbonyl),因可长时间吸人,故损伤遍及呼吸系统。高度刺激性和可溶性气体如氨和氢氯酸,不大可能吸入很深,常对上气道立即造成损伤,并可因黏膜水肿而继发阻塞。溶解性较低的物质如氯、镉、氯化锌、四氧化锇和钒等,可能伤及整个气管支气管树,但一般不

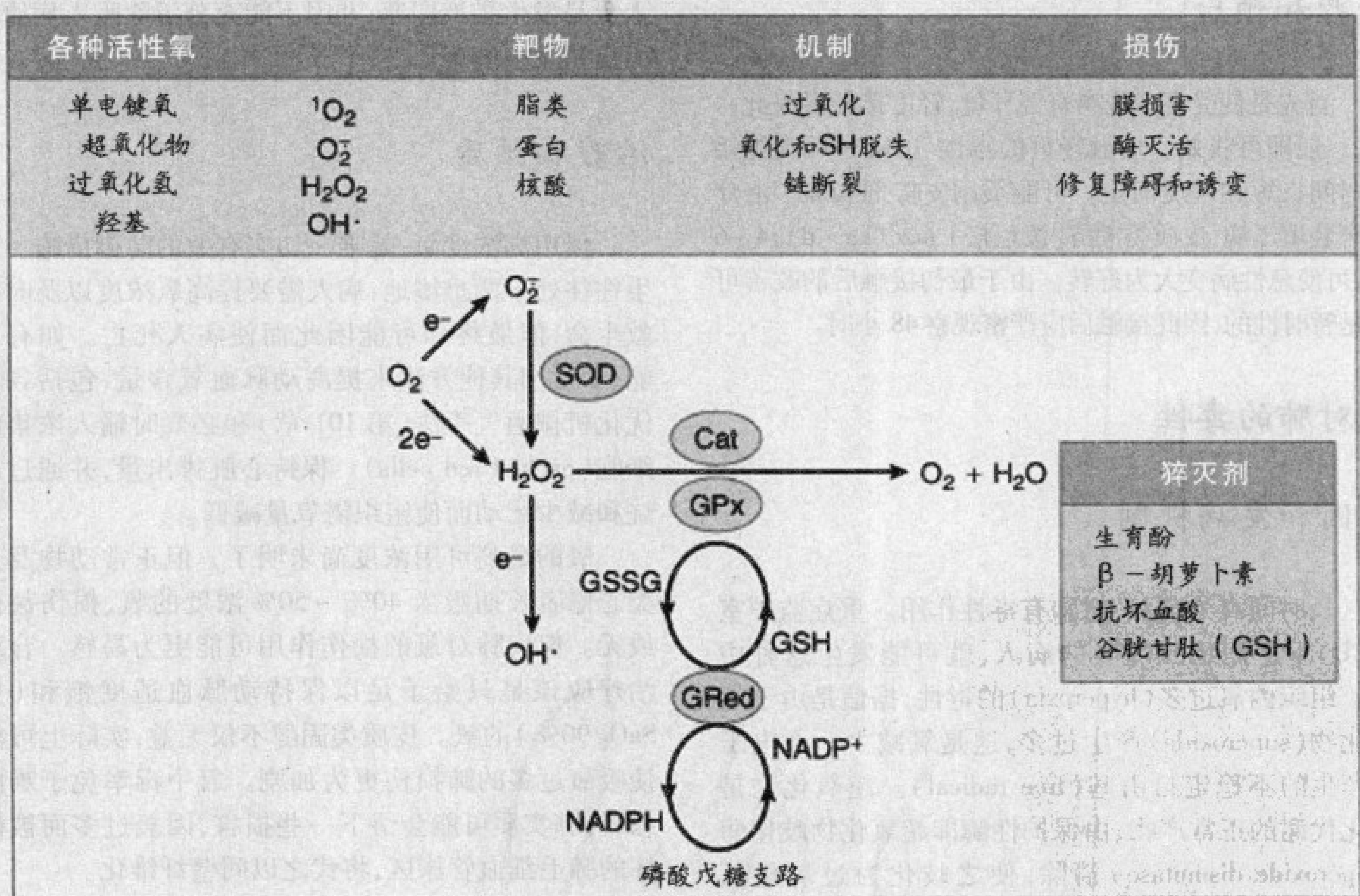


图 90-1 活性氧(reactive oxygen)和抗氧化剂防御。氧(O_2)还原不完全时,即可生成各种毒性氧,如单电键氧(singlet oxygen)($^1O_2$)、超氧化物阴离子($\cdot O_2^-$)和过氧化氢(H_2O_2)。后者在有铁(Fe^{2+})或其他还原性过渡金属存在的情况下,即能产生高度活性的羟基(OH·)。各种活性氧能使脂类(脂过氧化)、蛋白和核酸(DNA 链断裂)氧化。猝灭剂(quenchers)与各种活性氧或被氧化的细胞分子反应,即可防止继续氧化。酶的抗氧化防御系统包括超氧化物歧化酶(SOD)、触酶(Cat)和谷胱甘肽过氧化物酶-还原酶系(GPx 及 GRed)。这些酶解除 O_2 与 H_2O_2 毒性,防止不应有的生物氧化。谷胱甘肽还原和氧化剂损伤的修复途径皆需 NADPH。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶决定 NADPH 的供应,因为它是磷酸戊糖通路的限速步骤。

会以上气道梗阻为其始发征象。细支气管炎和肺水肿常见,最终可致闭塞性细支气管炎。长期后果则视气体而异。如镉能引起弥漫性肺气肿和严重气道梗阻,纤维化则仅轻度。

临床表现

典型症候如地窖装填工病(silo-filler's disease)(二氧化氮)。接触时可能无症状发生,或有气管支气管炎及咳嗽、气短,也可能立即发生急性肺水肿。眼和口咽黏膜可能出现刺激征象。症状可能迅速发展,但通常都是始发症状消失,继以一段症状轻微(咳嗽)时期,持续可达 48 小时,旋又发生发热、肌痛、呼吸困难和进行性低氧血症,胸片为肺水肿改变。这些严重症状也会消失,2 ~5 周后再发,导致进行性闭塞性细支气管炎。

治疗和预后

首先是使受害者脱离有害环境,轻度接触者仅此一项,一般即可收效。接触轻重的毒性气体,预后当视接触时间长短和程度而定。可能须用支扩剂和氧。治疗地窖装填工病,皮质类固醇[泼尼松1 mg/(kg · d)]4 ~6 周,可使急性病变大为好转。由于最初接触后的改善可能是暂时性的,因此接触后应严密观察 48 小时。

氧对肺的毒性

病因和发病机制

长时间高浓度氧,对肺有毒性作用。重症监护室(ICU)里应用机械呼吸的病人,就可能发生这种中毒。组织内氧过多(hyperoxia)的毒性,据信是由于超氧化物(superoxide)产生过多,这是氧减少一个电子而产生的不稳定自由基(free radical)。超氧化物是氧化代谢的正常产物,由保护性酶即超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)清除,使之歧化为过氧化氢(图 90-1)。如未被酶清除,超氧物阴离子可在有过渡金属(transition metal)(如铁)存在的情况下,输出一个电子给过氧化氢,而生成羟基(OH·)。羟基有高度反应性,可使脂类过氧化,蛋白及核酸氧化。

成人氧损伤的主要部位是肺泡上皮和毛细血管内皮。病理改变为肺不张、充血和水肿。常有透明膜见到。氧化物损伤吸引炎症细胞入肺,包括中性粒细胞。高度损伤时,毛细血管床破坏,引起间质和肺泡水肿、低氧血症甚至死亡。其他病理改变如Ⅱ型细胞增生;纤毛上皮和小气道 Clara 细胞亦有组织学改变。

临床表现

氧中毒一般见于急性病时,患者正因肺损伤而接受高浓度(>50%)氧和机械通气(第 101 章),故肺的中毒症状常被掩匿。肺顺应性不断下降,肺泡与动脉血的氧差逐渐扩大,必须提升氧浓度才能保持动脉血氧合充分。这种情况将进行至肺水肿、呼吸衰竭以至死亡。

氧中毒的最早症状是急性气管支气管炎。吸入纯氧 6 ~12 小时后,可出现干咳和胸骨下疼痛,肺活量减低,呼吸频度加速。吸氧过多后,气管黏液很快减少,可能反映对气道上皮功能的损伤。因此这些病人更易发生黏液嵌塞,并因不能充分清除吸入病原体而更易发生感染。

治疗和预后

慎用高浓度氧,是唯一切实有效的防御措施。医生往往处于两难境地:病人需要提高氧浓度以及时挽救生命,但最终却可能因此而使病人死亡。如有可能,尽量用其他方法来提高动脉血氧含量,包括各种优化机械通气手法(第 101 章)和必要时输入浓集红细胞(packed red cells)。保持心脏排出量,并通过退烧和减少躁动而使组织需氧量减低。

氧的最高可用浓度尚未明了。但正常动物及人类志愿者长期吸入 40% ~50% 浓度的氧,损伤甚微或无。但病肺对氧的损伤作用可能更为易感。合理治疗应该是只给予足以保持动脉血适度饱和(如 SaO_2 90%)的氧。皮质类固醇不仅无益,实际上可能使吸氧过多的肺损伤更为加剧。氧中毒幸免于难的患者,肺实质可能会留下一些损害,因氧过多而被破坏的肺毛细血管床区,将代之以间壁纤维化。

放射性肺损伤(第 19 章)

病因和发生机制

电离辐射引起的氧化性肺损伤与辐射的接触程

度有关。临床发生放射性肺炎,决定于放射总量、分割次数以及投照所历时间。能引起氧化性肺损伤的化疗药物如博来霉素,可使肺的放射损伤更为加剧。肺总放射量 <2000 cGy 一般不会发生严重放射性肺炎,但总量 >4000 cGy,即使分割 30 次,亦难幸免,发生放射性肺炎的风险几达 100%。

肺对放射性损伤的反应有以下 3 种:(1)**急性**即放射后 1 ~2 个月发生的,以血管性损害、充血、水肿和单核细胞浸润为特征,肺泡Ⅱ型细胞和肺泡巨噬细胞增多;(2)**亚急性**发生在放射 2 ~9 个月后。肺泡壁有单核炎症细胞和成纤维细胞浸润;(3)**慢性**或**纤维增生性**,一般发生在放射 9 个月后,组织学表现以肺泡纤维化和毛细血管硬化为主。

临床表现

放疗后可能立即出现支气管刺激症状(如咳嗽),很快即有食管炎发生。有些病人可能在 6 ~12 周中皆无症状。如肺被照射的容积甚大,或在短期内接受的放射量很高,病人可能发生呼吸困难、呼吸急促和发热。这些症状可能不断加重致使呼吸极度困难和死亡,亦可缓渐消失而留下不同程度呼吸障碍(肺纤维化所致)。永久性纤维化约经 6 ~24 个月演化,此后如未继续接触一般即可保持稳定。胸部听诊一般正常,亦可出现啰音、实变及胸膜摩擦音等改变。放射性损伤后无杵变发生。实验室检查为白细胞轻度增多,血沉加速。照射区大时,动脉血可能缺氧。胸部放射线征一般在治疗 1 ~3 个月后出现。患区一般由"直线边缘"分界,即放射进口的边缘,外观如毛玻璃样,雾状密度增高,肺纹理不清。至放射损伤的较后期,放疗区以纤维化和收缩为主要放射线征。临床症状出现前,肺功能检查不会有何改变,此后则可出现限制型改变。毛细血管硬化可使进入患区的血流减少,CO 弥散量减低。

诊断

急性放射性肺炎的诊断,可因伴随病的存在而甚难作出。临床表现又常因病人免疫功能缺陷而复杂化,发生细菌性或机遇性肺炎(如卡氏肺囊虫性肺炎)的风险增加,还有原有肿瘤的影响。少数病人的典型临床和放射线征,还令人怀疑投照区以外的某些肺区亦有放射性肺炎。放射性肺炎的并发症有胸膜渗漏,自发性气胸亦偶见。

治疗和预后

放射性肺炎病人所需支持疗法如止咳、解热及吸氧以矫治低氧血症等。严重放射性肺炎推荐皮质类固醇治疗(泼尼松 1 mg/kg),但实无临床对照试验可资论证。也没有证据表明纯属预防性应用皮质类固醇有何好处,但在放射性肺炎的极早期启用,似比以后用药收效更好。有时疗效至为突出,24 小时内症状即完全消失。取得最大临床效益后,即应抽减。但在停用类固醇后,放射性肺炎偶有复发的报道。此外尚未发现其他有效疗法。抗生素治疗应只限于已有临床征象提示感染的病人。考虑到很多小血管封闭和血栓形成,故抗凝疗法亦有试用,但尚无证据表明此举有何效益。

吸入性损伤

病因

吸入所致呼吸系统损伤,按吸入性质可分为:(1)**感染性物质**(第 92 章);(2)**化学性或炎症性物质**;(3)**惰性物质**。吸入胃酸是成人化学性吸入的最常见例证,吸入烃类则主要见于儿童,但偶亦见于成人。二者皆可引起暴发性病变。脂类(矿油、植物油及动物脂)则常为慢性炎症性反应。吸入惰性物质如水所致损伤(如淹溺)则以窒息为主。食物颗粒能引起一种纤维性、肉芽肿性损害,如大到一定程度,即可堵塞喉头或气管而致窒息性猝死("咖啡冠心",café coronary)。

呛入性肺炎

呛入性肺炎(aspiration pneumonitis)是指误吸酸性胃内容而发生的肺损伤,它与"吸入性肺炎"(aspi-

ration pneumonia)不同①,后者是指口咽菌丛污染气管支气管树所致。吸入胃内容可以是在呕吐或反流时发生的,后者即可在不经意间进入(静寂性吸入)。上气道的正常保护机制如吞咽时会厌闭合、声门触及液体或固体时关闭、咳嗽反射和食管括约肌作用等。意识状态改变、麻醉和手术、神经肌肉病、胃肠病、医疗器材(鼻胃插管、气管切开插管)等情况,都会使防御机制受到干扰。故保护气道是这些高危病人必须首先关注的大事。气管内插管时采用低压高容量封套,可使涉险病人误吸胃内容的程度减低。

病因和发生机制

吸入胃酸所致病变程度,决定于以下主要因素:

1. **吸入物pH**:吸入物的酸度,是决定肺损伤最重要的单项因素。pH <2.5 被认为是诱发严重呛入性肺炎的临界值。
2. **有食物颗粒存在**:呛入胃内容物即便 pH 正常时也可致严重肺炎和支气管周围炎症。
3. **吸入量**:成人呛入胃酸虽仅 30 mL 亦可引发肺炎。
4. **吸入物的分布**:很多病人呛入后立即咳嗽,这对肺可能有部分保护作用,使之免于损伤,但亦可促使胃酸分散到更大区域,引起弥漫性损伤。

气管内的酸迅速分布于肺,12 ~ 18 秒即可到达胸膜。支气管分泌物可使之迅速中和,如此不到 30 分钟支气管表面又可恢复正常。酸可使支气管、细支气管和肺泡壁发生化学性烧伤,继以液体渗出,进入肺内。严重损伤时,如未补液,血浆容量可减少 35%,心排出量及体循环动脉血压亦可下降。肺毛细血管楔压正常或减低,提示肺水肿非静水压性病因所致。肺泡表面衬覆的磷脂(表面活性物质)改变,表面作用力增加而使肺泡过早萎陷。间质液体增多和表面作用力的改变,使肺顺应性减低。气道、肺泡和血管成分的这些改变,使正常通气 - 灌注关系受到深重的破坏。肺内分流增多的情况亦属常见。故患者皆有低氧血症,一般且甚严重。

临床表现

有些病人吸入大量胃酸后,几乎立即发生呼吸停顿、血压下降以至死亡。但多数病人都能渡过初期危机而在以后发生暴发性病变,出现呼吸困难,咳嗽和泡沫性痰,吸入后亦可暂不发生咳嗽和躁动,但在这样的寂静吸入后,可能发生急性呼吸衰竭而无引起气体交换障碍的明显原因。胃酸呛入后 1 ~ 5 小时内,出现呼吸急促和干(湿)啰音,喘息、发绀、咳嗽、低血压亦可见到。约半数病人病初 36 小时可有发热。

实验室检查为非特异性。早期白细胞增多并左移。动脉血气分析可见低氧血症,但在吸入 100% 纯氧数分钟后,动脉氧张力仍未达预期水平,提示肺内血液分流增多。动脉 $PaCO_2$ 可能稍有增高,亦可正常或稍低。胸片所见至为不一,但无典型改变可见。虽然约 50% 病例有符合肺炎的改变,但放射线征与临床结局并无平行关系。有时胃酸分布以低垂部位为甚,但胸片所见改变一般都是弥漫性的,可能是咳嗽时促使酸弥散所致。无并发症患者尚未发现胸水和浸润区空洞形成。支气管镜检查如发现气管、支气管中有食物颗粒或其他胃内容,诊断亦可成立。

诊断呛入性肺炎,首先应对突发性呼吸障碍病人发生此症的可能,具有充分警惕,特别是有易致胃酸呛入性情况的病人。鉴别诊断包括心源性肺水肿、肺栓塞、细菌性肺炎等,很多 ARDS 病因如脓毒症、低血压等亦应想到。

治疗

呛入发生确凿无疑的病人,治疗应由保持气道通畅开始。气道应作抽吸,以清除可能残留的颗粒性物质。吸氧应使 PaO_2 保持在 60 mmHg 以上。扩张支气管药(静注氨茶碱)可能有助。伴随的肺水肿不是心源性的,一般皆与血容量缺失有关。一般性支持疗法应包括审慎补液。

呛酸病人无需预防性应用抗生素,因为它不能使发病率和死亡率减低,倒可使以后发生耐药性微生物感染的风险增加。但遭受酸性损害的呼吸道,更易发生细菌感染,约 1/3 明显呛入的病人发生细菌性肺炎。这些病人会在 2 ~ 3 日后,出现新的病情恶化,并有发热(增高)、白细胞增多、咯出脓痰、血液缺氧加剧等征象发生,胸片上亦可见到新的浸润。呛入性肺炎病人无需常规应用皮质类固醇。至于其他类型

①"aspiration pneumonitis"与"aspiration pneumonia"通常皆作"吸入性肺炎",但"pneumonia"通常是指以肺炎球菌性肺炎为典型代表的大叶性、实变性肺炎,"pneumonitis"则为局限性(小叶性)改变。为区分吸入胃内容与吸入感染性物质所致肺炎的不同,前者姑译"呛入性",以示区别。

——译者

ARDS,皮质类固醇是否当用,仍有争议,因可能使感染率增加。

呛入情况严重的病例,正压呼吸(第101章)有助于动脉氧张力的提高。用于ARDS的其他措施如保持肺毛细血管楔压正常,对呛入性肺损伤者亦有助益。为改善胃酸吸入者的氧合情况,常作呼气末正压(PEEP)呼吸。但运用PEEP应审慎,因为它可能使已受酸损害的肺组织中,血管外水分含量明显增多。

呛入性肺炎虽经治疗,死亡率亦高,因为它主要发生在高危群体中,故应努力预防。抬高床头可使反流减少。气管插管病人应考虑鼻胃插管为胃减压。就是有套筒的气管内插管也能发生吸入。故择期性全麻应在空胃情况下进行,至少应禁食12小时。手术前2小时注射1剂H_2受体阻滞剂,可使胃内容pH提高,或在术后这天应用质子泵抑制剂。

预后

呛入性肺炎的死亡率很高,可达30%～50%。死亡率最高的相关因素是:年龄50岁以上,早期即有休克或呼吸暂停发生,长时间严重低氧血症,呛入时胃内容pH极低,继发细菌性肺炎等。多数病人幸能度过早期,而于此后12～24小时中恶化。有些此后仍能不断好转,不出1周胸片所见即行消失。有些病人又有二次恶心,对此应想到新情况的发生,如细菌感染、肺栓塞、心衰、再次呛入等。还有些病人则每况愈下,终至死亡。有关长期临床随访资料还很少见到,但有些幸存者可能发生不同程度的肺纤维化。

烃类肺炎

病因

烃类肺炎(hydrocarbon pneumonitis)是挥发性烃类对呼吸道上皮和血管组织的直接毒性所致。摄入烃类的人如又吸入呼吸道,即可发生此症。成人很少发生这种情况,一般都是意外事故,或为试图自杀,以虹吸管吸气油,嗜酒者可能是想寻求乙醇代用品,有人是为寻求汽油的欣快作用而吸入该物,还有人是试图以此自杀。

不同烃类引起呼吸道损伤的程度也不同,决定于吸入烃类的黏滞度和容量。黏滞度愈低,或吸入量愈大,损害愈重。像脂溶剂一样,这些化合物对呼吸道也有直接毒性。死于烃类肺炎的儿童,肺内可见出血、肺水肿、肺不张、透明膜形成、气道上皮及肺泡间壁坏死等损害。烃类化合物亦有系统毒性,死亡病例肝和肾中亦有退行性改变(degenerative changes)发生。

临床表现

吸入一般是在口服烃类时发生的,服后有呕吐史的不到半数病例。但很快即有呼吸困难、呼吸急促、心动过速和高热发生。咯痰可为血性。患者常昏昏欲睡,也可能发生更重的意识障碍,如精神错乱、昏迷、惊厥发作等。听诊一般正常,但亦可听到干或湿啰音。

实验室检查无特异性改变。白细胞中度增多并有左移。动脉血可有不同程度缺氧,系肺内分流和通气－灌注失调所致。胸片意义极大,有些烃类吸入后20～30分钟即有浸润性改变出现。肺下区常可见到多发性绒毛状界限不清的浸润。有些病人出现双侧肺门浸润,为肺水肿型改变。胸水、气胸及纵隔积气等亦有记载,但不常见。以后可能发生肺膨出(pneumocele),特别是儿童。

诊断

鉴别诊断即突发性呼吸窘迫的鉴别。就诊时患者感觉常已有呼吸障碍。成人患者常为酒徒。胃酸呛入、心源性肺水肿、肺栓塞、急性细菌性肺炎等,临床表现都是相似的。正确诊断需有摄入烃类或吸入史。病人呼吸气味以及胸部听诊清晰而胸片上可见广泛异常改变,亦能提示诊断。

治疗

以催吐法清除残留烃类的作法应属禁忌。新近吞服大量烃类,鼻胃插管洗胃可能激起呕吐,因此只有在安置封套气管内插管后,才能洗胃。吸氧应使PaO_2保持在60 mmHg以上水平。机械呼吸及PEEP可能亦有必要。尚无资料支持常规应用抗生素。急性期系统应用皮质类固醇[泼尼松1 mg/(kg·d)],曾有病情改善的个别案例报道。

预后

成人烃类肺炎罕见,故发病率和死亡率甚难评

估。儿童中虽有约10%病例死亡,但多数患儿都能迅速取得临床恢复。有些病例(百分数不详)发生支气管扩张、复发性支气管炎和肺纤维化。恢复后,患儿胸部检查及胸片皆正常,但已无症状的病人,迟至烃类肺炎8~14年后,肺检查仍有提示小气道(直径<2 mm)病的改变。

脂质性肺炎

脂质性肺炎(lipoid pneumonia)是肺对脂类物质作出的慢性炎症反应。外源性脂质肺炎是由于吸入植物、动物及矿油(后者最常见)所致,它与脂肪栓塞、胆固醇肺炎、肺泡蛋白沉着症及脂类贮积病(内源性脂质肺炎)等情况时大量内源性脂类聚集肺内是大为不同的。

病因

最常致病的脂类是用作缓泻剂及减轻咽下困难的矿油,以清液形式或矿油凝胶形式应用。矿油性质平和,进入咽部,亦可逸入支气管树而不致引起咳嗽反射。对气道上皮的纤毛活动亦有机械性影响。年迈体衰病人、因神经性病变吞咽运动受到干扰。矿油滴鼻解除鼻干症状,即可引起脂质肺炎,多年前曾是此症的常见原因。吸入飞机或汽车机械雾化的矿油,亦可引起此型肺炎。

不能在体内水解的矿油,引起的慢性炎症反应,可能要等若干年后才会在临床表现出来。肺泡腔中巨噬细胞聚集,吞噬乳化油质。有些巨噬细胞群体,释出溶酶体酶和油质。肺泡间壁增厚、水肿,内含淋巴细胞和载脂巨噬细胞。肺淋巴管和肺门淋巴结中可见油滴。以后发生纤维化而使肺失去正常结构。在同一份标本中常能同时见到早期炎症性和晚期纤维化改变,这与长时期中反复吸入的情况是符合的。如为结节性损害,则肉眼观之有如肿瘤,故有***石蜡瘤***(paraffinoma)之称。

临床表现

多数病人皆无症状,因胸片异常而引起医生关注。如有症状,最常见的是咳嗽和劳力性呼吸困难。胸痛(有时为胸膜炎样疼痛)、咯血、发热(常为低度)、发冷、盗汗、体重减低等,亦尝有之。体检可能完全正常,亦可发现发热、呼吸急促、胸部叩诊浊音、支气管或支气管肺泡呼吸音、啰音、干鸣等。杵状指(趾)及肺心病则甚少见。

轻型脂质肺炎患者,休息时动脉血气分析可能正常,但运动后可能出现低氧血症。肺功能检查可见限制型呼吸障碍,肺顺应性减低。实验室检查时的唯一特异性改变,是痰中巨噬细胞有直径5~50 μm空泡群,苏丹Ⅳ染色为深黄色,细胞外小滴染色亦与此相似。

胸片最早改变为气腔浸润,单侧或双侧不定,局限性或弥漫性不定,但以肺低垂部位最为常见。可能出现支气管含气征(air bronchograms)。肺门淋巴结肿大及胸膜反应皆少见。发生纤维化时,肺容积缺失,出现线样和结节性浸润。还可能形成一种实体性损害,酷似支气管癌。高分辨率CT(HRCT)常能发现低衰减实变区,有“碎石路面”(crazy paving)样改变。

诊断

鉴别诊断包罗甚广,晚期尤其,如为多发性,必须考虑其他病因性肺纤维化。活检前正确诊断的关键是长期口服或鼻内应用油剂或脂基制品史,或职业性接触油雾。痰或支气管灌洗液中发现载脂巨噬细胞,亦有助于确诊,特别是结合前述HRCT改变时。

治疗和预后

确诊后,停止吸入,此后病程经过仍颇不一。由于肺只能以咯出的方式清除矿油,因此应要求患者每天从事多次咳嗽运动,持续多月。祛痰剂未见有何助益。有人主张系统应用皮质类固醇,因为少数无对照病例报道中,有以此获得改善的记述。但是考虑到系统应用皮质类固醇的副作用,应只限于脂质性肺炎症状明显的病人,用药时间亦应尽可能缩短。

接近溺死

溺死(drowning)是青少年意外死亡三大原因之一。成人饮酒和浅水屏息潜泳时,突发黑矇(black-out),是常见加剧因素。还有很多淹溺事故,特别是在冷水中发生的,未能作出确切解释。这些病人有人认为是突发心律失常所致,特别是伴有QT延长综合征的人。溺死的病理生理有两种类型:(1)“湿”溺

(wet drowning)即最初喉痉挛,但旋即弛缓,故有大量液体吸入;(2)“干”溺(dry drowning)即因声门激烈痉挛持续超逾呼吸停顿点而发生的窒息,故当肌肉松弛时,吸入水分甚少或无。此型溺死约占10%～20%。很多遇难者的直接死亡原因是心律失常。初次发作幸免于难者,数小时或数日后常发生ARDS(继发淹溺)。

发生机制

浸没(submersion)的最重要的后果是窒息所致。窒息可致严重低氧血症、碳酸过多和代谢性酸中毒。在浅水和盐水中淹溺的代谢影响似差异不大,但在矿质含量极高的水中(如死海)淹溺则很不同。发生低氧血症,都是由于气道为水与颗粒性碎屑堵塞、表面活性物质作用改变、肺泡间壁直接损伤和支气管痉挛等因素造成的。右至左分流明显增多,生理性死腔增大。人类因吸入水分而致发生危及生命的电解质紊乱实不多见。但接近溺死者常发生心律失常、中枢神经系统改变和肾功能减退。脑缺氧常为整体性全球缺氧,如持续时间够长,程度够重,可致弥漫性肺水肿。

溺死者尸检可见肺湿重,并有不同程度出血和水肿,有些肺泡壁破裂。约70%遇难者吸入呕吐物、泥沙和水生植物。死于继发淹溺者,可见肺泡上皮细胞脱落、出血、透明膜形成、急性炎症浸润和对颗粒性物质的异物反应。脑水肿及弥漫性神经元损伤亦可见到。肾脏常见急性肾小管坏死。

临床表现

病人初诊情况差异甚大,自昏迷不醒至躁动机敏不一。发绀、咳嗽、咯粉红色泡沫样痰皆甚常见。如患者未因淹溺而使体温过低,最初数小时可见呼吸急促、心动过速和低烧。听诊可闻干或湿啰音和喘鸣音(较少)。神经系统病征不一,并可波动,一般皆为弥漫性脑功能失常所致。注意寻找头颈外伤情况。

实验室检查可见轻度低钾血症、血钠增高和血氯化物增多。白细胞中度增多。血细胞比容和血红蛋白初查时一般正常,吸入淡水者,最初24小时可因溶血而使血细胞比容轻度下降。但孤立性血清游离血红蛋白增高而无血细胞比容改变的情况,实更常见。接近溺死者,有时可有弥漫性血管内凝血(DIC)的临床征象。初步复苏后的动脉血气分析,可见严重缺氧和代谢性酸中毒。最常见的心电图改变是窦性心动过速和非特异性ST-T改变,可于数小时内恢复正常,但亦可发生其他更严重改变,如室性心律失常、完全性心脏传导阻滞、心肌梗死等,虽然呼吸改变深重,胸片所见可能正常,但一般都能见到斑片性浸润,有时可见典型肺水肿征象。

治疗

接近溺死者的治疗应由建立通畅气道开始,必要时可做紧急心肺复苏。应吸入高浓度氧,因为几乎所有遇难者皆有低氧血症。即使病人迅速恢复,表现正常,亦应留院24小时,观察后续ARDS的临床征象。送往医院期间,仍应继续给氧,注意检查头颈及其他重大外伤。

送达医院后的治疗,主要当视动脉血气分析和呼吸衰竭程度而定。呼吸道持续正压或PEEP,对低氧血症的处理助益尤大(第101章)。支气管痉挛应以β受体激动剂雾化吸入。持续性局限性肺不张或局限性喘鸣病人,应作支气管镜检查以除外异物所致。虽然很多接近溺死者发生肺炎,有时是由非寻常微生物所致,但预防性应用抗生素未见有何裨益。皮质类固醇治疗接近溺死者的肺内损害,尚未见到支持此举的人类对照研究资料,动物模型和人类的回顾性研究则皆未证明有何效益。

接近溺死者的脑复苏应如何处置,亦有争议。如有脑水肿征象,可作颅内压(ICP)监测引导治疗。如颅内压增高,PEEP即应大为减少,因其可使颅内压增高。通气过度以使$PaCO_2$保持在25～30 mmHg可使颅内容减低,脑血流则会减少。甘露醇(mannitol)可使脑水肿减轻;血清渗量(osmolarity)应保持在接近300 mOsm/L水平。皮质类固醇应用甚广(如地塞米松〈dexamethasone〉),但其对脑损伤的治疗效益并未证实。惊厥发作者,可用抗惊厥剂。寒战及随意性无目的躁动可使颅内压增高,应予控制。如经以上处置,颅内压仍未减低,有人主张巴比妥盐昏迷24～48小时,但其功效实亦可疑。

预后

接近溺死者的结局,最好是由神经状况(即有无昏迷)进行评估。最初的临床表现即能大致提示预后(表90-2)。复苏后仍无自动呼吸,为伴有严重神

经系统损伤的不祥征兆。约 20% 昏迷者的神经系统后遗症将持续存在。常见后遗症如轻度脑功能失常、痉挛性四肢麻痹、锥体外综合征、视神经和脑神经萎缩、外周性神经肌肉损害等。获救时体温过低的儿童,不发生神经损害的可能性最大,甚至淹溺 60 分钟后亦可康复,而成人这样长时间浸泡后仍能幸存的报道则鲜有所闻。

气压改变所致疾病

外界压力明显改变,见于登高和潜水时。随着海拔的增高,气压即渐降低,海平面为 760 mmHg,海拔 18 000 英尺①时已降至 380 mmHg(0.5 ATA②)。海水约深 33 英尺即相当于大气压力。故海水深度 33 呎处的绝对压力即增加一倍(2 ATA)。因此参与爬山和潜水的人,常会面临极端压力的挑战。压力迅速改变时的明显生理效应,与大气在肺和人体组织中的活动有关。

高山病

高海拔处因气压低而发生的生理效应,主要是由于吸入氧的分压低所致。海拔 8000 ~ 10 000 英尺时即有生理改变发生,主要表现为呼吸亢进。海拔 10 000 英尺以上时,由于氧 - 血红蛋白解离曲线的形态,生理反应更为激烈,因为当 PO_2 在此水平再稍下降,动脉血氧饱和度亦将有较大幅度的减低。海拔 10 000 英尺(3048 米)时,肺泡 PO_2 约 60 mmHg,有些人会出现记忆、判断和复杂运算能力下降。海拔 18 000 英尺(5486 米)时,肺泡 PO_2 40 mmHg,未适应者将发生严重神经症状。

接触高海拔,最常见的原因是商业性航空飞行。机舱内压力通常都保持在相当于 8000 英尺(或以上)

表 90-2

与浸没事故后死亡有关的因素

程度	情况	估计死亡率(%)
1	肺检查正常	0
2	肺检查异常	<1
3	急性肺水肿	5
4	肺水肿 + 低血压	20
5	呼吸停止	40 ~ 50
6	心肺停止	>90

高空的水平,故无需给氧。但有些人由于心脏储备功能减低或有慢性阻塞性肺病(COPD),动脉氧饱和度稍有降低亦难耐受,可能需吸氧飞行。航空法规规定:机舱压力降至 10 000 英尺气压水平时,飞行乘务员即应吸氧;在机舱压力降至 15 000 英尺处气压水平时,旅客亦需吸氧。

急性高山病

上达高原(高山),发病情况差异甚大,决定于绝对高度、登高速率、停留时间长短和个人易感性等因素(表 90-3)。急性症状可能是反映氧相对突发性缺失而发生的共同病理生理表现,但其确切机制仍未明了。对缺氧的呼吸反应和体力调适不佳,可能对易感者有一定作用。最常见的不适即急性高山病(acute mountain sickness,AMS),到达海拔 7000 英尺以上高地后数小时内,即可发生头痛、厌食、不适、睡眠障碍等自限性症状。未适应者常规登山至 7000 ~ 9000 英尺,约 20% 将发生高山病,10 000 ~ 14 000 英尺时约 40%,14 000以上时 >50%。运动可使症状加剧,部分是由于动脉血氧饱和度减低更甚。海拔 9500 英尺以上,高山病即可甚为强烈,有时继以更严重的高山肺水肿(HAPE)和高山脑水肿(HACE),二者常同时出现。海拔 14 000 英尺以上,常发生高山视网膜出血(HARH),病理生理情况可能与脑水肿相似。视网膜出血如未引起视觉症状,即无大碍,如有视觉改变,一般提示黄斑受累,应立即下山。

高山肺水肿

急性肺水肿可能是迅速到达 9500 英尺以上高山者发生的致死性并发症。高山肺水肿(HAPE)是非心源性机制发生的,但肺动脉高压可能与其发生有关。症状于登高 6 ~ 36 小时后发生,可在 AMS 发作后出现。典型表现为休息时呼吸困难、呼吸急促和肺内捻发音。更重病例可有发绀、端坐呼吸和咯血。

尸检时两肺的特征是沉重、充血和水肿,小气道和肺泡有透明膜形成。血流动力学检查显示肺动脉压力增高而肺静脉压力正常。肺水肿可能为局部肺毛细血管床压力增高,致因毛细血管应力衰竭而发生的血浆外逸和肺泡毛细血管区炎症。

---

①1 英尺 = 30.48 cm。 ②ATA = 绝对大气压。
——译者

高山脑水肿

高山脑水肿(HACE)相对为少,约见于1.5%高山病患者。低氧血症导致脑血管扩张,脑血流量增加,由此即可引起轻度脑水肿,产生高山病症状。由于某些尚未阐明的因素影响,脑水肿亦可发展以致威胁生命。HACE的征象是进行性剧烈头痛、共济失调、精神错乱、焦虑、幻觉和昏迷等。还可发生视乳头水肿和脑膜征象。检查脑脊液可见开放性高压,可能还有出血和白细胞增多。脑水肿的病理改变似颇不一,可能见到局灶性毛细血管损害、红细胞淤积、血小板凝聚等改变。

治疗

急性高山病最简易防治方法就是逐渐登高,发生不适症状,立即降低高度。逐渐登高可使机体得到适应机会。海拔到达8000~10 000英尺时,如有可能,应把登高速率控制在每日1000英尺的范围。如做不到逐渐登高,可预防性应用乙酰唑胺(acetazolamide),防止高山病有效。本品能增加肾脏对重碳酸盐的排出,从而减轻呼吸性碱中毒的程度。登山前、登山时和登山后1小时用药,12小时一次,每次250 mg。每日服药连续2日,可使脱水及钾缺乏减轻,作用持续3日。其他利尿剂未发现有此效能。实际上,随意饮水似能加速重碳酸盐排出,防止血液浓缩。预防性吸入沙美特罗(salmeterol)可使已知对此症易感者的HAPE发生风险减少2/3。●地塞米松亦可使高山病的发生率和早期症状减少,但考虑到潜在副作用,不推荐为预防性用药。

治疗为休息、轻度镇痛、避免饮酒、充分饮水。症状一般可在数日内消失。带着急性高山病症状继续登山,可能发展为更严重形式的高山病。HAPE、HACE和HARH的确切治疗是给氧和回到海拔较低处。海拔降低数千呎,高山肺水肿即可大为改善。如下山尚需延搁,可吸氧并作PEEP或气道持续正压,或置于加压囊或腔内,亦可收效。未能下山者,硝苯地平(nifedipine)及地塞米松亦可使严重高山病减轻。

慢性高山病

慢性高山病(Monge病)见于高山居民,一般都是已在海拔14 000英尺以上高山居住多年的人。这些"高山(高原)居民"(highlanders)因缺氧而激发的呼吸冲动迟钝,每分钟呼吸量也比居住在海拔较低处者为低。慢性高山病的特征是对缺氧及应激烈,引起肺心病。生理反应包括红细胞增多,血红蛋白水平可达25 g/dL,每分钟通气量减低($PaCO_2$增高)、低氧血症以及呼吸中枢对缺氧的敏感性减低。临床表现与真性红细胞增多相似,包括发绀、呼吸困难、咳嗽、心悸、头痛、头晕、肌肉软弱、四肢疼痛、感觉和运动性障碍、发作性木僵等。治疗只有转移到海拔较低处,别无良策。此病亦有亚急性,可无发绀及肺泡通气不足。

减压病

迅速降低高度或水下潜水后出水,皆可发生减压病(decompression illness, DCI)。外界压力改变必然从肺反映出来,因为溶于人体组织中的各种气体分压,也会发生相应改变。因此DCI是气体的物理性质及其与溶液相互作用造成的。由于气体在组织中的溶解量直接与大气压力相关,因此人体中气体浓度改变以使用压缩空气潜水时最为突出。为使潜水者的肺扩张,呼吸气体的压力也需按周围水柱压力相应增加。在这方面氮的摄取是最重要的,因为它在大气

表90-3

高山综合征

症候	临床表现
急性高山病(AMS)	常见,自限性,特征为到达>8000英尺高地后出现头痛、厌食、周身不适;以上属"正常高山病"
高山肺水肿(HAPE)	非心源性肺水肿,表现如休息时呼吸急促和呼吸困难,咳嗽,两肺底捻发音,一般出现在海拔>9500英尺时;为"肺高山病"
高山脑水肿(HACE)	不常见,为AMS后发生的严重中枢神经系统功能失常,表现为剧烈头痛、记忆力缺失、共济失调、幻觉、神志混浊等,可发展至昏迷和死亡;"神经性高山病"
高山视网膜出血(HARH)	视网膜血管扩张,外周出现点状或火焰形出血,有时引起视觉症状
慢性高山病(Monge病)	高山长期居民的肺心病,但肺部病变甚微

表 90-4

减压病的分类

脏器系统	症状和体征
轻型 DCI(1 型)	
皮肤	瘙痒,斑纹,荨麻疹
肌肉骨骼	疼痛(弯曲时),一般皆在关节处;麻木;水肿
重型 DCI(2 型)	
中枢神经系统	
大脑	神志不清,共济失调,眩晕,失语,轻偏瘫
听力前庭	眩晕,眼球震颤,听觉症状
脊髓	背痛,下肢轻瘫,膀胱和肠功能失常
心肺	咳嗽,胸骨下痛,呼吸加速,窒息(气哽)
系统性	极度疲惫,低容量性休克

DCI = 减压病。

中约占 80%,而且与氧不同,它是惰性气体(不被代谢)。像氮这样的惰性气体只有通过减低外界压力来清除,如由压缩空气的潜水或由高空迅速下降时。清除惰性气体的过程称为减压。

减压期间,如外界压力下降太快,溶于组织中的惰性气体可能由其物理溶液逸出。这样在组织和静脉中形成的惰性气泡即可引起各种临床症状,是为减压病(DCI)或潜函病(沉箱病)(Caisson's disease)。但是 DCI 还不能完全以血液和组织中气泡来解释,也不是所有气泡都会引起症状。气泡引起的很多继发征象是由于气泡与血液(组织)界面处的表面活性。这些继发影响如补体活化、血小板凝聚和血管活性介质的释出,可能导致缺血和某些 DCI 症候。

临床表现

在 20 英尺(1.6 ATA)以上深海潜水后或由海平面迅速提升到 18 000 英尺(0.5 ATA)处,即可发生 DIC。压缩空气(或气体)潜水员长时间或反复潜水或剧烈运动后,最易发生 DCI;潜水员体内脂肪过多、体质调适状况不佳和年龄增长,亦为不利因素。DCI 征象常在潜水结束数分钟至 24 小时后出现。历史上 DCI 曾被分为轻型(1 型)和重型(2 型)(表 90-4)。这种分类有些人为之嫌,因为约 1/3 病人可以同时具有轻型和重型征象。2 型 DCI 一般累及神经系统,以脊髓最为显著。血管内皮损伤常见,常导致血液浓缩。极度 DCI 时,气体交换和血流动力学失常即所谓潜水"窒息"(chokes)。

治疗和预后

治疗 DCI 的第一步就是给氧。高原 DCI 在吸氧和回到海平面后,一般都能使症状缓解。潜水员经口服或静脉补液并以 100% 氧在高压氧舱中再加压(recompression)后,一般也能使症状有效缓解。氧再加压的理由是:(1)通过加压促使气泡溶解;(2)以氧降低静脉血中惰性气体浓度,从而提高氮由组织和气泡清除的速率;(3)空气再加压后消除不全和复发率甚高。即时处理,95% 以上病例都能完全恢复。但如再加压延误 24 小时以上,特别是有神经症状出现时,结果即较难肯定,不过很多病人(甚至已有脊髓麻痹的人)延搁 1 至数日再加压,仍能收效。

肺气压伤和动脉气栓

压缩空气潜水员提升到海平面时可能发生肺气压伤(pulmonary barotrauma)和动脉气栓(arterialgas embolism,AGE),特别是未能正常呼出时。高空爆炸性减压(爆发性失压)(explosive decompression)和胸部气浪伤(blast injury)时亦可有此情形。在这些情况下,外界静水压或气压迅速减低,肺内气体将按 Boyle 定律而相应扩张。在靠近水面的水下,水深稍有减低,气体容积亦将大为增加。扩张的气体如未逸出,产生的压差可能超过肺组织的顺应性。肺泡气体与肺间质间这种正性压差,可使肺泡破裂,肺间质发生气肿,以后是软组织和纵隔气肿、气胸、心包积气等。这就是肺气压伤。游离气体亦可进入肺静脉血,经左心到达体循环。空气栓塞可见于动脉系统任何部位,包括脑动脉、冠状动脉和肾动脉。体循环进气,更常见于有心内分流的病人,包括过去未被发现的卵圆孔开放,正常群体中约 15% 有此反常。

临床表现

AGE 临床征象,通常在潜水员出水后数分钟即可出现。患者常有提示气体进入颈动脉的症状和体征,由此可能引起急性脑功能失常,表现为剧烈头痛、失明、意识丧失、惊厥发作和麻痹等。根据肺气压伤损伤量,栓塞的气体量可能很大。压缩空气潜水后极短接触或在极为浅表的深度即可发生这种严重并发症,而 DCI 是不需考虑的。

治疗和预后

脑气栓是真正意义上的内科急症。气栓的严重中枢神经系统缺失症比DCI更易发展为永久性病废，甚至是致死性的，故应在数分钟内，立即开始再加压治疗，以争取神经系统的良好恢复。处理原则亦与DCI相似，但如治疗延误12～24小时以上，则需加压更大，时间更长，所需治疗内容也更多，而由此可能收到的效果则恐有限。

A级论证文献

❶Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Rrevention by treatment with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med, 1995, 25: 474－480.
高压氧治疗预防一氧化碳中毒后迟发性神经精神后遗症。

❷Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med, 2002, 347: 1057－1067.
高压氧治疗急性一氧化碳中毒。

❸Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. N Engl J Med, 2002, 346: 1631－1636.
沙美特罗预防高原肺水肿。

推荐阅读

Anonymous. Advanced challenges in resuscitation. Submersion or near drowning. Resuscitation 2000; 46: 273－217.
浸没事故罹难者治疗和预后的评述。

Basnyat B, Murdoch DR. High altitude illness. Lancet, 2003, 361: 1967－1974.
高原病综述。

Hampson NB, Mathien D, Piantadosi CA, et al. Carbon monoxide poisoning: Interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. Undersea Hyperb Med, 2001, 28: 157－164.
高压氧治疗一氧化碳中毒6项临床随机试验的分析。

Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med, 2001, 344: 655－671.
有关吸入性和呛入性肺炎的概述。

(王贤才，郭聚甫，范 魏 译；曾汉英，夏雅阁 校)

第 91 章

结节病

Steven E. Weinberger

定义

结节病(sarcoidosis)原因不明,特征是一个以上脏器系统中有非干酪性肉芽肿。肺和纵隔及肺门淋巴结虽是最常受累部位,但本病仍应考虑为系统性疾病,其他脏器系统或组织亦可原发或同时发病并有相应临床症候。临床经过至为不一,自无症状、症状自行消失至进行性病变伴有脏器系统衰竭以至死亡的情况,皆可见到。

流行病学

世界各地皆有结节病,但其发病率和患病率的报道则在不同地区和不同群体中差异甚大。不过从无症状病例的高发率和病例确诊方法上的极大差异看来,现有报道资料的准确性和可比性也是可疑的。

结节病在北欧(特别是斯堪的那维亚地区、爱尔兰和英国)、北美、日本等地,相对常见,而中国、非洲、印度和俄罗斯报道的发生率甚低。但即使在这些国家,也可能有不少病例被误诊了,特别是误诊为结核或麻风。有些国家如意大利和日本,北部发生率比该国南部地区明显为高,使人想到气候对此病可能有影响。

结节病发生的年龄高峰是 20~30 岁,妇女稍多于男子。就诊时约半数病例在 30 岁以下,约 75% 病例都在 40 岁以下。有些国家(如瑞典和日本)发生率到中年还有第二高峰,女性尤为突出。

美国结节病黑人多于白人,据报道,以年龄校正的年发生率分别为每 10 万人中 35.5 和 10.9 例。但在世界范围内,约 80% 皆为白人。

结节病的出现方式和临床症候还有地域和种族差异。斯堪的那维亚和英国结节病者中,结节性红斑(erythema nodosum)常见,而在非洲和日本结节病者中此症则甚罕见。眼和心脏受累在日本特别多见,死于结节病的最常见原因就是心脏受累。

病理和发病机制

结节病病因不详。很多迹象提示免疫机制在结节病的发生机制中起到重要作用,估计是由一种以上病因性抗原激起一系列免疫反应。遗传因素则可能与易感性有关。

有些观察提示结节病是由某种外源性因素引起的:

1. 确诊病例的集群性(如护士、消防人员、特定地区)符合某一感染性因素的人际传播或共同接触某一外界因素。
2. 因接触铍而发生的铍中毒(berylliosis),组织学征象和临床表现皆与结节病极为相似。
3. 因晚期结节病而做肺移植的病人,结节病可能再发。接受以结节病者为供体作组织移植的人,也有发生结节病的报道。

很多外源性因素,包括感染和非感染性的,都曾设想是结节病的可能病因:感染性病因如分枝杆菌(包括结核和非结核分枝杆菌)、细胞壁缺失型分枝杆菌(所谓"L 型")、真菌、螺旋体以及与 Whipple 病有关的因素等。虽然诊断结节病需以不存在已知与肉芽肿形成有关的细菌(如染色或培养发现分枝杆菌和真菌)为基础,但结节病作为不同宿主对某一感染性因素作出的反应,而该病原体在疾病出现时又未

必能被检出或发现的可能性也是存在的。因此很多研究都以聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法试图从结节病患者提供的生物标本中检出分枝杆菌DNA,但皆未得出肯定结论。

非感染性因素中,环境或职业性接触是结节病病原学探索中的另一设想。根据铍中毒模型的提示,设想有一外源性因素作为"半抗原"(hapten),与肽类结合或使主要组织相容性复合体分子发生改变,诱导免疫学致敏化。可能与结节病有病原关系的非感染性因素有铍和其他金属、有机抗原(如松树花粉、花生粉尘)、无机粉尘(如黏土)等。但尚无证据足以说明它们中间任何一项是结节病的主要病因。

虽然尚未得到证实,但人们认为遗传因素因能影响机体对外源性因素的细胞和免疫反应性质,因而会对结节病的发生产生影响。约15%病例为家族性结节病,即患者的一级或二级亲属中亦有结节病发现,这种情况黑人似比白人更为常见。但遗传作用与环境接触的共同性各占多大分量,尚难肯定,有关人类白细胞抗原与结节病相关性的研究,也未得出肯定结论。

虽然在引发结节病的内外因素上尚未获得确切证据,但在结节病的中期发生机制上(即细胞反应、免疫机制和细胞因子所起作用),已积累到大量资料。巨噬细胞加工的抗原据信能激起ThI表型的CD4(辅助性-诱导性)淋巴细胞寡克隆性扩增(oligoclonal expansion),产生IL-2和IFN-γ。IL-2又促使更多CD4细胞增生,它们产生的细胞因子,吸引巨噬细胞进入肉芽肿。淋巴细胞和巨噬细胞释出各种细胞因子,黏附分子和生长因子,炎症反应亦更强化,并可能诱导纤维化。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)由肺泡巨噬细胞释出,参与炎症反应,据信是肉芽肿形成中一种极为重要的细胞因子性介质。

B淋巴细胞在结节病中虽非主要角色,但其功能则可因活化T淋巴细胞释出的介质而发生改变,发生多克隆性高球蛋白血症(polyclonal hyperglobulinemia),而有作用于各种微生物及自体抗原的抗体。

临床表现

结节病以其临床征象和经过的多变性著称。几乎任何脏器系统都可受累,就是累及同一脏器系统,临床表现和自然病史也可有很大不同。呼吸系统是最常受累的,约90%病人胸片皆有胸内受累征象。但发生胸外病变的患者,不一定同时都有胸内损害。胸外病变可能是临床症候的主要表现,也可能是亚临床性或对胸内病变仍为次要问题。

30%~60%病人就诊时并无症状,是因胸片异常而发现此症的。另一方面,患者亦常以呼吸道症状出现,如呼吸困难和咳嗽,但不一定伴有发热、不适之类体质性症状。约10%~20%病例有两侧肺门淋巴结病和结节性红斑出现,即**Löfgren综合征**;此型患者还可伴有发热及关节痛。主要与胸外损害有关的症候较为少见,具体情况当视受累的脏器系统而定。

呼吸系统疾病

胸内淋巴结受累和肺实质病,是结节病侵害呼吸系统最常见的两种形式。肺门和纵隔淋巴结皆可受累;肺门淋巴结受累常为双侧性并较对称。肺实质可见境界清晰的非干酪性肉芽肿,发生在肺间质里,常随支气管血管束部署。上叶受累常比下叶为多。肉芽肿性炎症常伴有非特异性单核细胞浸润。病变严重时,肺实质受累可发展为不可逆性纤维化,形成蜂窝样结构。如有曲霉进入并有腔内曲霉肿(aspergillomas)形成,则可合并囊状损害。

气道肉芽肿性损害(即支气管内结节病)常见,少数患者可能以此发生支气管狭窄(bronchostenosis)(彩页5图91-1)。上呼吸道亦可受累,而以鼻黏膜、鼻骨或喉部损害出现。胸膜病变相对为少,发生胸水者不到5%。

呼吸困难和咳嗽(一般为干咳)是肺实质或支气管内结节病的主要症状。胸部检查可能发现提示肺实质受累的捻发音,但胸片改变甚多而体检所见贫乏亦为本病的常见特色。少数病例由于支气管内受累而有喘息,或为末期纤维化性病变所致。

如有肺实质病,肺功能检查常为限制型改变,肺容量减低较为对称,但胸片显示肺实质病时,肺功能检查亦可正常(第82章)。肺一氧化碳弥散量正常或异常不一,也不一定与肺容量改变之有无相关。

皮肤病

约15%~20%病例因肉芽肿性病变累及皮肤而

有皮肤症候出现。皮肤损害种类不一,包括丘疹、斑块、结节、旧瘢浸润、冻疮样狼疮(lupus pernio)等(彩页5图91-2)。陈旧瘢痕和文身(tattoos)处常有肉芽肿浸润,致使原来萎缩的瘢痕出现瘢痕疙瘩(瘢痕瘤,keloid)样形态。**冻疮样狼疮(lupus pernio)**为慢性青紫色皮肤损害,主要侵害鼻、颊、耳等处,有损仪容。常见于40岁以上妇女,特别是美国黑人和西印度群岛的妇女。

结节性红斑常与肺门淋巴结病偕发,共同构成Löfgren综合征。这种隆起而具触痛的红色结节性损害,通常(但非一定)都发生在下肢前面,但非皮肤的肉芽肿性损害,组织病理学改变主要为脂膜炎(panniculitis),深部真皮和皮下组织则有细胞性炎症和水肿,脂肪组织的结缔组织隔受累尤为明显。

眼病

眼结节病有几种形式,包括前或后色素层炎、结膜受累和乳头水肿等。总体而言,约15%~25%病例有某种形式的眼病。最常见的是前色素层炎(anterior uveitis)(彩页6图91-3),常伴有相对急性的红眼,畏光和眼部不适。**Heerfordt综合征**即色素层腮腺热(uveoparotid fever),也是结节病的一种表现形式,即前色素层炎合并腮腺肿大,常有发热和面瘫。后色素层炎可因前房受累而掩匿不显,但可以玻璃体浸润、脉络膜小结、静脉周围炎、视网膜出血、乳头水肿等形式出现。结膜损害为灰黄色小结节,活检亦为肉芽肿性炎症。

心脏病

心脏结节病的发生率甚难肯定,但约5%~10%病人是有明显心脏受累的(第73章)。由此可能造成的临床后果如传导缺陷(第一、第二、第三度脏传导心脏传导阻滞或束支传导阻滞)、室性或室上性心律失常和心衰等。

神经性疾病

约5%~10%结节病患者有神经并发症。神经系统几乎任何部位皆可受累,包括脑神经、末梢神经、脑膜、大脑、脊髓和下丘脑-垂体轴等。神经受累的最常见临床症候是一侧性面神经麻痹,但亦可引起惊厥发作、脑膜炎、末梢神经病和精神症状。下丘脑-垂体轴受累则可致高催乳素血症(hyperprolactinemia)和尿崩症(diabetes insipidus)。

其他胸外病变

虽然结节病患者肝组织检查常有肉芽肿发现,但肝受累的症状不多,一般只限于一种或几种肝酶测定的改变。除胸内淋巴结受累外,外周淋巴结亦可因肉芽肿浸润而肿大,但很少引起重要临床后果。其他如腮腺肿大、泪腺浸润、骨损害、脾大和肌组织内肉芽肿所致肌病等,亦有记载。

生化改变

很多结节病患者都有生化改变发现,包括钙代谢异常和血管紧张素转化酶(ACE)水平增高。血钙增高可能是结节病潜含重要意义的并发症,有此改变的病例不到10%,据信是由于肉芽肿内巨噬细胞产生的1,25-二羟维生素D(骨化三醇,calcitriol)增多,故肠内钙吸收增多,尿钙增多,有时伴有血钙增高。

正常肺中即有ACE,可使十肽血管紧张素Ⅰ转化为八肽血管紧张素Ⅱ。结节病时ACE增高相对为多,差异亦大,一般估计40%~90%病人有此情形。据信是由于肉芽肿内巨噬细胞和上皮细胞产生此酶。最初曾认为测定血清ACE,对结节病可能有诊断和预后价值,但以后的经验显示ACE测定在诊断上缺乏特异性,在确定进行性病例上意义亦不大。

诊断

通常最初是根据临床及放射线改变而考虑到结节病的。如以胸内病变为主要表现,鉴别诊断一般即由胸片所见而定。肺门及纵隔淋巴结病有时伴有肺实质病,有时亦可见于淋巴瘤、分枝杆菌和(或)真菌感染以及某些肺尘埃沉着病如铍中毒、硅沉着病等。如为间质性肺疾病而无胸内淋巴结病,则鉴别诊断涉及更广,包括特发性肺纤维化、与系统性风湿病相关的肺纤维化(如硬皮病、类风湿性关节炎、多肌炎)、各种无机粉尘所致肺尘埃沉着病、有机抗原所致肺病(即超敏性肺炎)和药物性肺病(如癌症化疗所致)等。

如从一个以上受累脏器系统或组织中,检出形态完整的非干酪性肉芽肿,再以适当检查除外其他病因性肉芽肿,结节病的诊断即可肯定。分枝杆菌和真菌应做特殊染色和培养,还需以偏振光检查组织样本中的异物(可能有致肉芽肿性的异物)。如有两侧肺门对称性淋巴结肿大,无论是伴有结节性红斑(Löfgren综合征)还是别无其他任何症状、体征,提示其他病因的筛检亦无阳性发现,很多医师都认为临床诊断结节病,不一定要有组织学检查证实。无症状性两侧肺门淋巴结病患者发现结节病以外诊断的可能性也不高,提示介入性操作风险和费用大而收益有限。

胸片及其他影像技术

胸部平片就是结节病的重要诊断项目,最初往往是根据胸片改变而怀疑到结节病的,其时可能已有也可能没有其他症状。胸片上主要改变为淋巴结病,一般累及两侧肺门,较为对称,还可见于右气管旁区,肺实质亦可受累(图91-4)。肺实质受累一般皆为间质性,但肺泡和结节性改变亦尝有之。通常放射分期系统所需考虑的胸片受累情况见表91-1。

考虑结节病的患者一般无需再作胸部CT扫描,特别是胸部平片改变已甚典型时。但如情况不典型,或需对纵隔淋巴结受累情况作出更好鉴定,可能仍应做CT。除两侧肺门淋巴结病外,胸部CT扫描揭示的

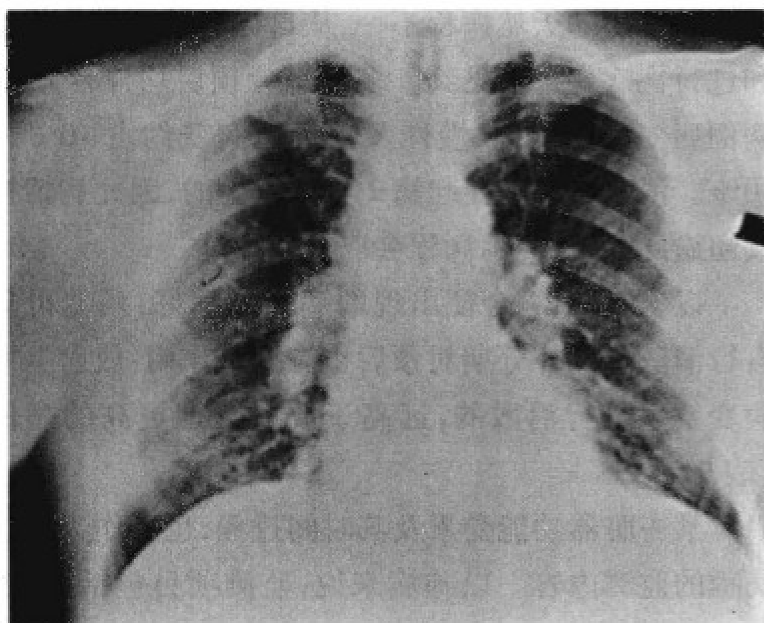


图91-4 Ⅱ期结节病的典型胸片:两侧肺门淋巴结肿大,弥漫性间质性肺疾病。Ⅰ期结节病时肺门淋巴结肿大但无间质性肺疾病(此图未表现);Ⅲ期结节病时则为弥漫性间质性肺疾病而无肺门淋巴结改变(此图未表示)。(由Weinberger SE. Principles of Pulmonary Medicine. Philadelphia:WB Saunders,2003,p164.)

表91-1

胸内结节病的放射线征分期

分期	肺门淋巴结病	肺实质病	病初百分数	消散百分数
0	无	无	<10	无资料
1	有	无	50	65(发展至肺实质时<10)
2	有	有	30	20~50
3或4	无	有(4期为纤维化)	10~15	<20

纵隔受累情况,常比胸片所见多出很多,特别是右气管旁、隆凸下和主肺动脉淋巴结等受累情况。高分辨率CT常能发现局限于支气管血管组织周围的肺实质病变,像是树上爆出的分支(图91-5)。

枸橼酸镓-67扫描可见肉芽肿性炎症区摄取此同位素,可能一方面是由于病区毛细血管对此物的通透性提高,一方面亦由于活化的巨噬细胞对示踪剂的摄取增多。但由于示踪剂摄取并非特异性,且与病变活动性或受累程度的其他指标无相关性,故对考虑结节病的患者,一般不建议列为常规检查项目。

活体组织检查

受累脏器或组织中发现的非干酪性肉芽肿,一般都已充分形成,为上皮样组织细胞聚集,其外为数量不一的淋巴细胞包围。肉芽肿内可见多核巨细胞。其他改变如单核细胞性肺泡炎的数量不一的纤维化,皆无特异性诊断意义。超敏性肺炎时虽亦有非干酪性肉芽肿,但一般都不像结节病时那样形态完备而又

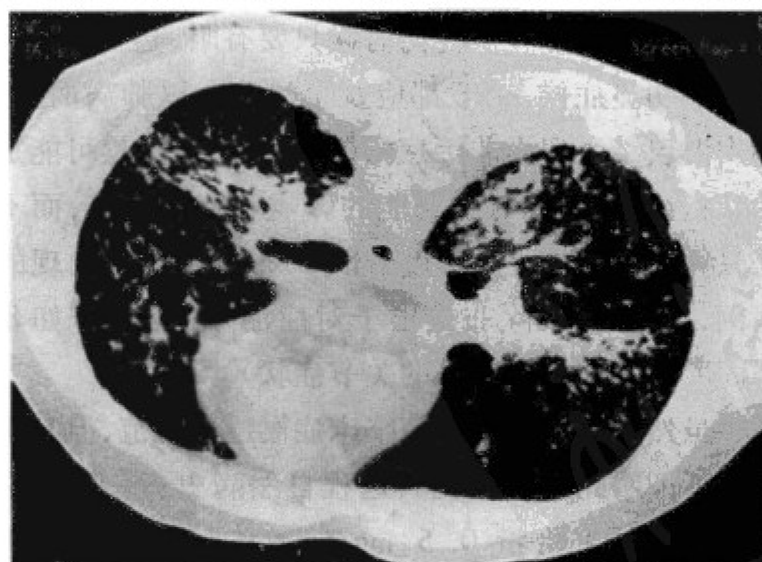


图91-5 结节病累及肺实质时的高分辨率CT扫描。注意无数小结节主要随支气管血管分布。(David Levin医师惠赠。)

相互分立。

肺实质、胸内淋巴结和皮肤,是结节病时最常用于诊断性活检的采样部位。可屈性支气管镜检查及经支气管肺活检术意义尤大,阳性率60% ~95%,决定于放射线分期和活检取样数。有趣的是,即使胸部平片上尚无肺实质改变可见(如放射分类1期),经支气管肺活检阳性率在60%以上。支气管黏膜活检可能发现非干酪性肉芽肿,特别是已由支气管镜检查发现气道黏膜结节性改变的病例。支气管肺泡灌洗能为肺内炎症细胞取样,可见淋巴细胞增多,特征是$CD4^+$与$CD8^+$之比常>3.5:1。

孤立性纵隔淋巴结病如无肺实质病,而另一诊断如淋巴瘤亦须重点考虑,有时即应做纵隔镜检查。如肺实质病的鉴别诊断考虑面较广,有时应做胸腔镜肺活检,因为此时所需组织量恐非经支气管镜肺活检时所能提供。

除肺和纵隔淋巴结外,其他组织活检主要当视临床征象而定。如临床症候提示皮肤结节病,可作介入性相对为小的皮肤活检。同样,外周淋巴结、肝、眼结膜、腮腺、横纹肌、心肌等活检,有时也是必要的。肝活检一般认为意义不大,因为肉芽肿性肝病缺乏特异性。

治疗

由于结节病自然病史如此不同,因此往往很难确定是否和何时应予治疗。通过系列检查,可以了解病变是否在自行好转。任何时候只要有眼、心肌或神经受累的明显症候,一般都应及早治疗。以肺病而言,胸内淋巴结受累尚非治疗指征,但肺实质受累可能是治疗指征,当视其对肺功能的影响和症状而定,而不是只凭胸片所见受累程度。以 Löfgren 综合征出现的病例,无需治疗,除非是出于对症治疗的需要(如非类固醇抗炎药治疗伴随的关节症状)。

虽然皮质类固醇能使临床症候迅速就范,但实从未清晰证明此举能改变其远程自然病史。一般泼尼松(强的松)始量0.5 mg/(kg·d),偶亦用达1 mg/(kg·d),持续数周以抑制病变活动性;此后剂量即可抽减,直至能使病情获得控制的最低有效量。很多医生都抽减到10~30 mg隔日一次。须以系统性皮质类固醇治疗血钙增高的病人,泼尼松剂量常可较低,甚至起始剂量亦可只用10~20 mg/d。

整个治疗持续多久为好,尚无定论,只能根据病人治疗效果和药物抽减反应酌定。一般治疗6~12个月,过早停药可能发生症状性及功能性复发。应向病人说明系统性皮质类固醇治疗可能发生的各种副作用,并对此进行监护(第31章)。

系统性皮质类固醇治疗无效或不能耐受者,可用氨甲蝶呤(methotrexate),一般每周10~15 mg,亦可选用其他免疫抑制剂或胞毒性药物。虽然氨甲蝶呤一般是用作皮质类固醇的节用剂(sparing agent)以减少激素用量,但亦可单独治疗,尤宜于肌肉骨骼型及皮肤型结节病。有损观瞻的严重皮肤结节病,亦可用羟氯喹(hydroxychloroquine)治疗。前色素层炎可局部应用皮质类固醇,但顽固性病例仍须系统用药。环孢菌素(cyclosporine)的治疗经验则令人失望。严重末期病变治疗已无效验时,肺移植不失为一重要选择(第97章),但在同种移植物中仍可能复发。

天然病程及预后

结节病的天然病程不一,从自行消散到潜伏待发和进行性病变都能见到。多数患者预后均佳,约2/3病例病变可望消散,慢性及进行性病变约占10%~30%。消散一般是在起病2年内发生的,因此病情持续超逾此限,常提示病程会取较慢经过。

以 Löfgren 综合征出现的病人预后好,病变可望自行消散。胸片分期对预后也有提示作用:放射1期病变发生自行消散的,远高于放射分期更高的病例(表91-1)。

某一脏器功能受累及其时间过程,也可作为自然病程的监测内容。以肺病来说,监测项目包括症状、肺功能检查和胸片,而镓扫描、支气管肺泡灌洗(灌洗液中淋巴细胞增多为肺泡炎标志)和血清 ACE 水平测定等则不作推荐。

进行性病变可使脏器系统明显受累,导致病废失能,特别是严重间质性肺疾病所致呼吸衰竭。死于结节病的患者不到5%,与此相关的主要致死原因是

肺、神经和心脏受累。

今后展望

科研人员还在为阐明结节病的病因而努力，主要侧重在可能诱发本病的遗传因素和可能触发本病的外界因素上。多中心协作研究已征集到700例以上新诊断的结节病案例和与此对等的对照者，意在进一步了解有关本病病因和自然病史方面的知识。还有研究是在积极探索对TNF-α有拮抗作用的新物质特别是药物，以改变本病病程经过。

推荐阅读

American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736 - 755.
全面复习结节病，包括诊断和处理方面的意见，本文代表美国胸科学会、欧洲呼吸学会和世界结节病及其他肉芽肿病学会的共识。

Baughman RP, Lower EE, du Bois MR. Sarcoidosis. Lancet, 2003, 361:1111 - 1118.
有关结节病的实用综述。

Costabel U. Sarcoidosis: Clinical update. Eur Respir J, 2001, (Suppl. 32):56S - 68S.
有关结节病的最新综述，涉及结节病的各方面。

Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: A systematic review. JAMA, 2002, 287:1301 - 1307.
肺结节病的皮质类固醇治疗，讨论结节病这种常用疗法的实用性和局限性。

(王贵才，郭聚甫，范 魏 译；曾汉英，夏雅阁 校)

第 92 章
肺炎总论

Andrew H. Limper

美国每年约有感染性肺炎(infectious pneumonia)500 万例以上,住院亦逾百万。肺炎是死亡的第 6 位主要病因,也是最常见的致死性感染性疾病。社区获得的肺炎死亡率,从轻型门诊病人中的 5% 以下,到所有以此住院病人中的 12% 以上。严重侵袭性病例(常伴有菌血症)和养老院中高龄患者,死亡率更高。须在重症监护室(ICU)处置的病例,肺炎死亡率可能在 40% 以上。

本章将讨论感染性肺炎的常见临床表现、诊断、预防和初步治疗。但肺炎这个术语本身,就包括下呼吸道气腔特别是肺泡的其他病因性炎症,如急性或慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、闭塞性细支气管炎合并机化性肺炎,一般间质性肺炎等,这些都另有更详论述(第 88 章)。

感染机制

病原菌接种入肺的最常见机制是口咽内容物的微量吸入,素称健康者睡眠中即可有此情形(第 82 章)。因此致病菌如肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*;第 303 章)移居口咽部,就可能有足够数量感染肺。与此相反,著量吸入(gross aspiration)通常只见于感觉失常、意识减低、保护性咳嗽及咽反射(作呕反射)(gag reflexe)失常和胃肠反流量大等情况。著量吸入也能向下呼吸道发送大量厌氧菌,这是肺发生厌氧菌感染和脓肿形成的主要原因。

肺感染的另一常见机制是小量悬浮性气雾化飞沫的吸入,这种飞沫大小不一(0.5 ~ 1 μm),可能带有微生物。由于以这种方式发送的微生物数量有限,因此能由此构成感染的只限于侵袭性较强的致病菌如结核杆菌(第 341 章)、嗜肺军团菌(第 307 章)、鼠疫耶尔森菌(第 311 章)、炭疽杆菌(第 333 章)和某些病毒感染。

其次,肺感染亦可为血源性。这类肺炎尤多见于金黄色葡萄球菌性脓毒症(第 311 章)和右侧心内膜炎(患者常为静脉吸毒者;第 30 章)以及革兰阴性菌血症时(免疫障碍宿主更易发生)。此外,对肺的直接接种情况偶亦有之,如胸部贯通伤,邻近脏器感染的局部蔓延(肺吸虫病或阿米巴性肝脓肿;第 403 章,第 399 章)。邻近软组织感染的波及等。

所幸肺对接种的微生物,大多都有防御功能。带有感染性物质的大型微滴到达气道,可由黏膜纤毛传送器(mucociliary escalator)清除,逐步传送至口咽部后,即可咽下或咯出。更小(0.5 ~ 1.0 μm)的颗粒在肺泡中沉积下来,大多数病原体都由肺泡巨噬细胞吞噬和破坏。这些巨噬细胞还可被进一步激活,释出强烈的细胞因子和趋化因子如肿瘤坏死因子 - α、白介素 - 8、白三烯 B_4 等,协助从血流征集中性粒细胞进入肺泡腔,参与对微生物的摄取和降解。对很多微生物如肺炎链球菌(第 303 章)来说,特异性免疫球蛋白 G(IgG)的出现,可使感染清除大为便易,因其能与细菌或其多糖荚膜结合。这些特异性抗体起免疫调理素作用,可使中性粒(巨噬)细胞吞噬和破坏细菌的能力大为增强。模式识别受体(pattern recognition receptors)及其他非免疫调理素包括表面活性蛋白 A 和 D、纤连蛋白(fibronectin)、玻连蛋白(vitronectin)等,也与到达下呼吸道的细菌表面特异表位结合,以利识别和清除。只有在细菌数量过大或宿主多种防御系统都被侵袭的情况下,才会发生有临床意义的肺炎。

临床表现

任何病例新发呼吸道症状如咳嗽、咯痰、呼吸困难,特别是伴有发热或胸部体征如干湿啰音等,都应

想到肺炎的可能。老人和免疫状态异常的病人,起始表现可较隐晦,而以非特异性症状出现,如食欲不振,神志混浊,脱水,其他慢性病的症状或体征加剧,体质欠佳等,都可能是肺炎的最初征象。有特定共患病时,肺炎亦更易发生,包括抽烟、慢性阻塞性肺病(CPOD)、糖尿病、恶性心衰、神经系统疾病、吸食麻醉剂和嗜酒、慢性肝病等。

表现症候常因人而异,因此不是病原(微生物学)诊断的可靠依据。大叶性肺炎的典型体征是肺实变征和呼吸音传递失常、支气管羊音(egophony)、捻发音(crackles)和触觉语颤(tactile fremitus)改变等。但很多病例体征皆甚隐匿,可能只有干鸣音散在,疑为肺炎时,应作全面体检,摄取后前位和侧位胸片,并作白细胞计数和分类。所有住院病人,都应检查气体交换(氧量或动脉血气测定)。还要注意可能酷似肺炎的情况如肺栓塞(第94章),支气管和支气管肺泡癌(第198章),药物性肺病(第90章),特发性间质性肺疾病(第88章)等。

诊断

肺炎的微生物学

即使多方进行实验室检查,肺炎病人能作出明确微生物学病原诊断的,也只约50%。可能以何微生物为主,是随宿主流行病学因素、病情轻重和以何法求得实验室诊断等而异的。痰或血培养时最常检出的是肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)(第303章),而血清学检查则常为肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)(第304章)。其他如流感杆菌(*Haemophilus influenzae*)(第314章)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(第311章)、革兰阴性肠杆菌(第305章)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)(第307章)等,共约见于10%病例(第354章,第360章)。所谓非典型肺炎如肺炎支原体、肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)和军团菌等,作为肺炎的重要病因,也在不断增多。还有多达1/3的下呼吸道感染病人报道为混合性感染,与这些"非典型"病原体关系尤为密切。宿主特异因素对特定微生物感染的相对风险也有影响(表92-1)。如吸烟者和COPD病人,更易发生侵袭性肺炎球菌以及流感杆菌、卡他莫拉菌、军团菌等感染。醇中毒者更易发生耐药肺炎球菌和厌氧菌肺感染以及结核病。医生还要注意家中和工作场地接触(暴露)情况,如与其他病人的接触,特定地域如美国中部(组织胞浆菌病常见)和西南部(球孢子菌病)旅游史,以及与鸟类(鹦鹉热)、蝙蝠(组织胞浆菌病)、兔类(土拉菌病)、农畜(Q热)等的接触史。

虽然人们最关注的是社区获得的重型肺炎的细菌性病原,但病毒也能引起下呼吸道严重感染。近顷发生的**严重急性呼吸系统综合征**(severe acute respiratory syndrome;SARS),是SARS相关性冠状病毒(SARS-CoV)引起的,已确定为发展迅速的呼吸功能障碍的病原,死亡率4% ~15%,决定于病人年龄和所在地区。任何病人如果过去10日内到过已证实或疑有SARS发生的地区旅行(包括机场通行),或与已知或疑为SARS患者有过密切接触,都应考虑SARS的可能。SARS的体征和症状包括发热(>38℃或100.4℉),有一种以上临床呼吸道症状(如咳嗽、气短、呼吸困难、缺氧等),特别是有肺炎的放射线征或有呼吸窘迫综合征的临床征象而别无其他可认定的病因时。美国疾控中心(CDC)通过它的网站(www.cdc.gov)不断发布SARS传播和SARS处理情况的信息。

表92-1

与肺炎病原有关的宿主因素

潜在情况	相关微生物
大量吸烟或慢性阻塞性肺病	肺炎球菌,流感杆菌,嗜肺军团菌
酒精中毒	肺炎球菌(包括耐药菌株),革兰阴性杆菌,厌氧菌,结核菌
疗养院住院者	肺炎球菌,革兰阴性杆菌,流感杆菌,金黄色葡萄球菌,肺炎衣原体,厌氧菌,结核菌
著量吸入/牙况不良	厌氧菌
到美国西南部旅行	粗球孢子菌
接触蝙蝠	荚膜组织胞浆菌
接触鸟类	新型隐球菌,鹦鹉热衣原体,荚膜组织胞浆菌
接触兔类	野兔热弗朗西丝菌
接触农畜	贝氏立克次体(Q热)
病毒性流感	流感,金黄色葡萄球菌,肺炎球菌,流感杆菌
支气管扩张,囊状纤维变性	绿脓及葱头假单胞菌,金黄色葡萄球菌,曲霉,鸟胞内分枝杆菌复合菌组
静脉吸毒	金黄色葡萄球菌,厌氧菌,结核菌,卡氏肺囊虫
支气管内膜阻塞	厌氧菌
近期抗生素治疗	耐药肺炎球菌,铜绿假单胞菌

仿 American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Grit Care Med, 2001, 163:1730-1754.

SARS 对卫生人员的高度传染性和致死性传播性已被证实，对 SARS 的隔离技术和设施要求包括规范的接触和气源性隔离防范措施，如严格的手卫生，长大衣，一次性手套，N95 呼吸机，以及对眼的保护，防止在保健情况下的传播等。疑为 SARS 的病例，都应向当地公卫部门和 CDC 报告。CDC 备有一些可供病例确诊用的检测项目，包括检查 SARS-CoV 抗体，RT-PCR 法检测 SARS-CoV RNA，还能从样本中分离 SARS-CoV。

除 SARS 外，其他能引起严重肺炎的呼吸道病毒还有流感病毒和呼吸合胞病毒(RSV)。二者都能由呼吸道分泌物中检出，可疑病例应取样送检。估计美国每年死于流感感染的在 25 000 ~ 50 000 例，主要是老人和有内在心肺及代谢性疾病的人。每年 10 月至次年 5 月，有内在疾病和疗养院及其他慢性疗养机构中高危病人的呼吸道感染，鉴别诊断上都要想到流感相关肺炎，特别是未作过预防接种的病人。过去认为 RSV 主要是儿科感染，但是现在越来越发现冬季 RSV 也能构成成人的下呼吸道感染。儿童时期对 RSV 感染的宿主免疫性是不完全的，而免疫活力正常和障碍的成人，都能发生复发性感染，特别是老人。目前尚无对 RSV 有效的疫苗。

放射线和实验室检查

临床疑为肺炎的病人，应立即摄取常规后前位和侧位胸片。虽然很少能由浸润样式确定特异性微生物学病原，但在反映受累范围和分布以及可能发生的肺炎并发症上，仍能提供重要信息。虽然肺炎球菌性

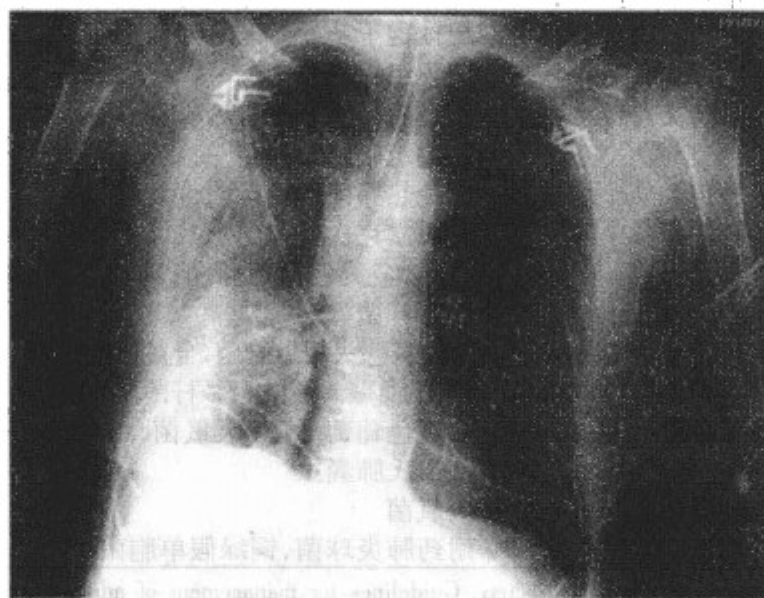


图 92-1 一位 70 岁妇女的常规后前位胸片，患者有慢性阻塞性肺病合并右侧肺炎球菌性多叶肺炎和脓胸。

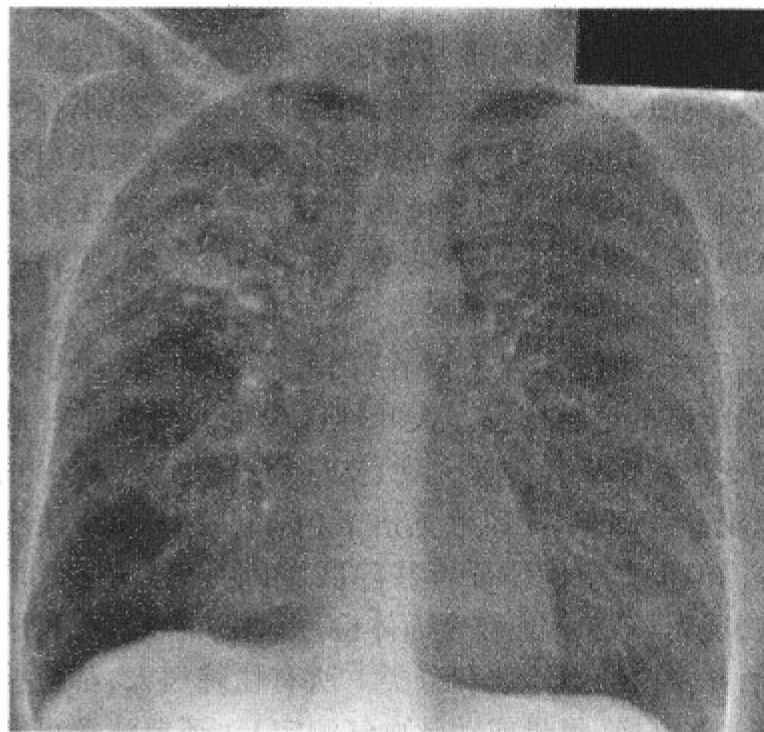


图 92-2 一位 54 岁男子的后前位胸片，患者咳嗽，发热，右上叶有结核杆菌所致空洞性病变。

肺炎的经典性叙述是大叶性分布，但也可能是多叶性(图 92-1)或双侧性的。反映肺叶充盈和实变的叶间裂膨出征(bulging fissure sign)，传统观念是见于肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)时，现知此征并无特异性；亦可见于肺炎球菌和其他细菌，甚至支气管肺泡癌时亦可见到。弥漫性间质和肺泡浸润应想到病毒感染(巨细胞病毒、流感或呼吸合胞病毒)，嗜肺军团菌或肠革兰阴性杆菌肺炎等，特别是中性粒细胞减少的病人。这些弥漫性肺浸润与其他病因性成人呼吸窘迫综合征(ARDS)可能无法区分。与免疫抑制(如艾滋病)有关的卡氏肺囊虫肺炎(肺孢子虫病)(*Pneumocystic carinii* pneumonia)亦可出现弥漫性肺泡和肺间质浸润(第 387 章)。空洞性损害常提示坏死性感染，而与金黄色葡萄球菌、结核杆菌(图 92-2)及某些地方性流行的真菌如粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、曲霉感染(免疫障碍病人)有关，或为肺厌氧菌感染及脓肿形成。

胸片还能提示肺炎可能发生的感染性并发症重要信息。各种呼吸道感染时可能发生的胸水，以侧卧位胸片揭示最佳。由此发现的任何厚达 10 mm 以上胸水或任何局限性胸水，都应作胸腔穿刺，以利肺旁积液或脓胸的诊断，可能需做确切引流(第 95 章)。纵隔和肺门淋巴结肿大罕见于急性细菌感染，应想到真菌及分枝杆菌感染，或为肺癌所致。肺段或肺叶容积丧失，应想到肿瘤、隐性异物或支气管扩张所致支气管内膜损害、远端的阻塞后肺炎(postobstructive

pneumonia)。

疑为肺炎的病人应如何进行微生物学检查的问题,争议仍多。虽经深入检查,仍有约半数病例未必能找到特异病原。不仅如此,大多数肺炎病人只需按其最可能的感染病原,以简单而无毒性的抗生素进行治疗,即能收到满意疗效。因此是否必须找出确切病原,仍无定论。

社区获得的肺炎,是否每例都要做痰的革兰染色检查,仍有争议。美国胸科学会专家组建议:主要是对那些怀疑病原菌会对经验性治疗耐药的病人,要做痰的革兰染色和培养。从实用角度来说,如痰中鳞状细胞数<10 而白细胞数>25/低倍镜野,则制作完好的革兰染色可能发现单一的主导菌如革兰阳性荚膜球菌(肺炎球菌)。但是现有资料仍未从大量社区获得的肺炎病例中,充分明确革兰染色与肺泡物培养的关系。虽然如此,痰检查仍能强烈支持某些特异性感染的诊断,包括结核杆菌(抗酸染色)、地方性真菌(KOH 制备)及军团菌(直接荧光抗体染色)等。但对大多数社区获得性肺炎来说,如作痰的革兰染色,一般是意在发现其他或非寻常病原体,因此是对初期抗生素治疗的扩充而不是缩小问题。有时是未能取得适当痰标本,有时则是对革兰染色检查结果很难作出确切评估,两种情况都屡见不鲜。因此初步治疗方案必须根据肺炎最可能的病原菌来制定。

如疑为非寻常或耐药病原体,应先取痰样送培养,再开始抗生素治疗。如有培养结果,应与革兰染色时所见主导微生物比较。遗憾的是:痰培养的特异性和敏感性都不理想,各约 50% 左右。但是为分离到的病原菌提供抗生素敏感性方面的信息,则可能是很实用的,无论是对流行病学监测,还是对初步经验性治疗无效时的病例处理。正常无菌体液如血液、胸水和个别脑脊液(CSF),如培养阳性,特异性即甚高。约 1/4 细菌性肺炎病人发现有菌血症。病情严重的肺炎病人,应先作血培养再用抗生素,胸水量大,足以安全抽吸的,应作诊断性胸腔穿刺。CSF 检查一般应只限于另有脑膜刺激症候(第 312 章)或神经系统检查异常的病例。

社区获得性肺炎,一般无需做介入性呼吸道分泌物取样。软杆光纤支气管镜及保护性导管刷和支气管肺泡灌洗术,已大致取代了经气管和经胸针刺抽吸。在确诊迟延可能造成严重后果的某些临床情况如免疫功能障碍病人和虽经初期抗微生物治疗病情仍在恶化的病人,须做支气管镜检查。似为社区获得的肺炎,应进行支气管镜检查的情况还有胸片发现肺脓肿(第 93 章)或有提示支气管内膜阻塞的容积缺失及远端实变征。

临床情况强烈提示特定病原体时,免疫学检查如免疫荧光、酶联免疫吸附测定(酶标法)、抗原检查、聚合酶链反应、DNA 杂交等,可能也需考虑,但不是大多数社区获得性肺炎病人常规应做的。如疑为嗜肺军团菌肺炎时,军团菌尿路抗原筛检和急性期或康复期血清学检查即甚有助益(第 307 章)。精心运用真菌血清学检查,还能发现地方性真菌病特别是组织胞浆菌病和球孢子菌病(第 379 章,第 380 章)。支气管镜检查和灌洗物免疫染色,在某些情况下也能提高敏感性,如用于肺孢子虫病的诊断(第 387 章)。

肺炎的预防

鉴于肺炎的明显发病率和潜含的死亡率,因此应采取适当措施,减少肺感染概率。对此一些重要但常被疏忽的干预是戒烟(第 14 章)、远离毒品(第 30 章)和防止饮酒过度(第 17 章)致使意识障碍。优化病人营养状况亦关重要,明显消瘦和肥胖都会使风险增加。此外,在适选病人群体中,正确和坚持预防接种,也可使肺炎风险大为减低(第 16 章)。现有肺炎球菌疫苗,包含肺炎球菌血清型的 23 种纯化荚膜多糖,涵盖侵袭性肺炎球菌感染 85% 以上。总体来说,这种疫苗对侵袭性感染所致死亡的预防功效约 50% ~80%,因此现在主张所有 65 岁以上老人和年龄虽在 65 岁以下,但有慢性肺病、心脏病、糖尿病、酒精中毒、慢性肝病、脑脊液渗漏和脾缺失者,以及生活在某些情况下的病人,如阿拉斯加当地居民,高危美洲土著群体和疗养院中长期病员等,都应做此预防接种。现在的肺炎球菌疫苗毒性很小,主要只限局部刺激。一般都接种 1 剂,但 65 岁前接种的和发生重型肺炎风险较高的人,5 年后应再考虑接种 1 次。

病毒感染也应考虑预防接种(第 16 章)。流感虽常以上呼吸道感染出现,但它本身对有免疫活力和免疫抑制病人,都能引起肺炎。而流感以后发生细菌(常为金黄色葡萄球菌)感染的情况,更为常见。每年都要针对当年流感毒株,开发流感疫苗,预防与流感相关的死亡,有效率大致在 80% 左右。所有 65 岁以上病人,疗养院所病员,须作药物治疗的慢性心、肺及其他病变的患者,以及流感季节的妊娠中和妊娠末 3 个月孕妇,都应考虑预防接种。[1]流感疫苗的禁忌证包括对鲜蛋或硫柳汞(thimerosal)过敏。副作用一般

都是自限性的，如注射处疼痛，肌痛，低烧，不适等。疫苗不含活病毒，因此不会引起流感。应在当年秋季接种，也可在地方性流行期间接种。

治疗

初期经验性治疗

由于社区获得的肺炎能确定微生物学病原的只约50%，而且诊断可能需时1～2日才能作出，因此医生必须根据肺感染的最可能病原，先作适当的经验治疗（表92-2）。如有可能，应在诊断8小时内开始经验治疗，这样的间隔，似能使30日死亡率减低。经验性抗微生物治疗按病情轻重（住院还是门诊病人）进行，应涵盖最可能的病原体（图92-3）。以后可根据培养结果收缩治疗范围。

社区获得性肺炎的有效治疗准则，是针对最常见病原体提出的，临床转归比不按此原则治疗时要好（表92-3）。最常见的细菌病原体是肺炎球菌和流感杆菌，但所谓非典型病原体如肺炎支原体、肺炎衣原体和军团菌等所致原发或共患感染，在社区获得性肺炎中亦达40%，也是经验性抗生素治疗时必须覆盖的。

现行治疗准则是按治疗地点（门诊、住院还是重症监护室，ICU）、有无内在心肺疾病和其他影响因素（如病人是否可能感染耐药肺炎球菌、革兰阴性肠杆菌或铜绿假单胞菌）。一般说来，门诊病人病情较轻，无内在心肺病及其他影响因素，常感染肺炎球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、流感杆菌、呼吸道病毒或军团菌等。这些无并发症门诊病例，可以较高代大环内酯类如阿奇霉素（azithromycin）或克拉霉素（clarithromycin）治疗，耐受较好，对嗜血杆菌的覆盖也比红霉素为佳。不能耐受大环内酯类的，也可改用多西环素

表 92-2
社区获得性肺炎常见微生物学病原频度的大致排序

门诊病人	住院病人	重型肺炎/ICU
肺炎链球菌	肺炎链球菌	肺炎链球菌
肺炎支原体	流感杆菌	军团菌
肺炎衣原体	肺炎支原体	流感杆菌
流感杆菌	肺炎衣原体	革兰阴性肠道杆菌
呼吸道病毒	混合感染	铜绿假单胞菌
其他（军团菌，地方性真菌等）	革兰阴性肠道菌	肺炎支原体
	吸入性（厌氧菌）	肺炎衣原体
	呼吸道病毒	呼吸道病毒
	军团菌	其他（肺炎衣原体、结核菌，地方性真菌）
	其他（结核菌、卡氏肺囊虫，地方性真菌等）	

仿 American Thoracic Society: Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Grit Care Med 2001; 163:1730－1754.

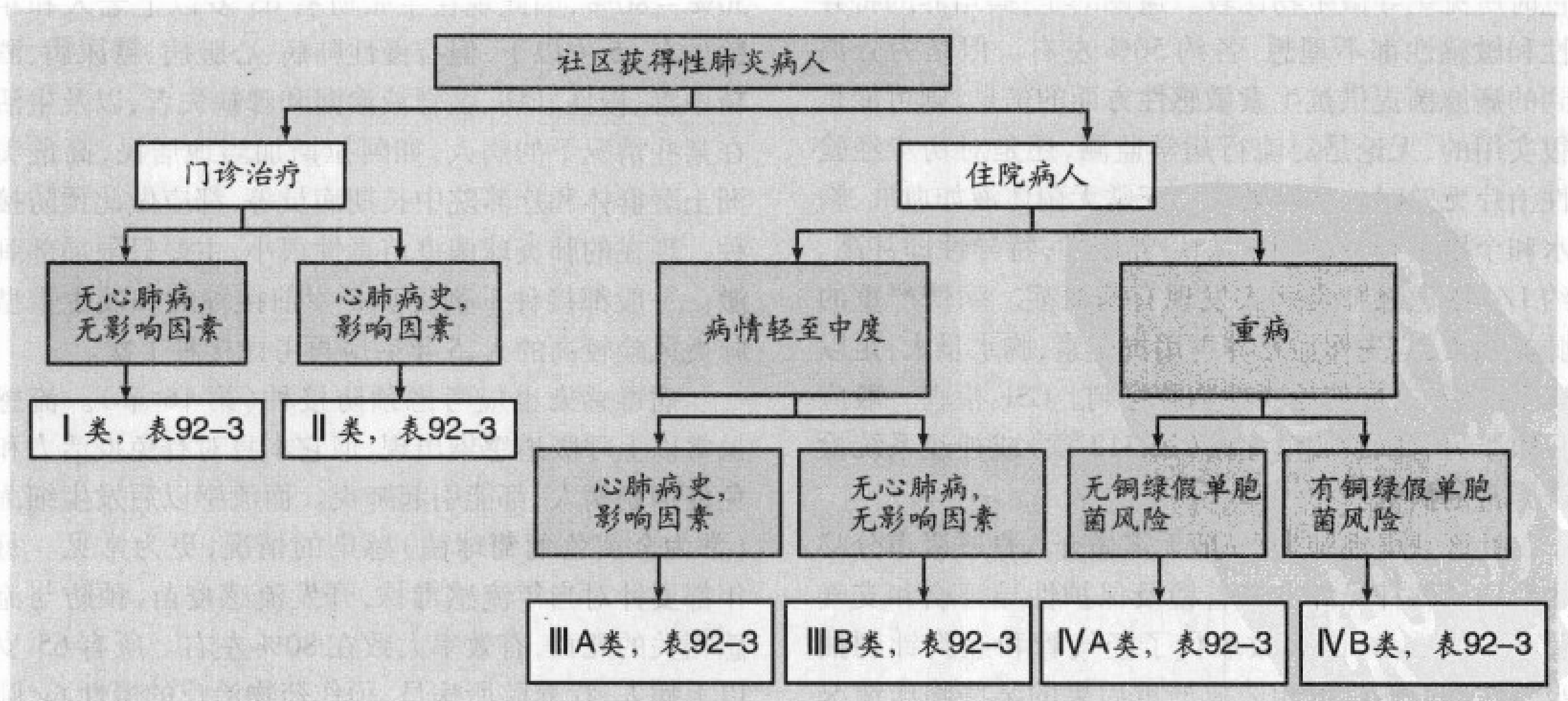


图 92-3 美国胸科学会为成人社区获得性肺炎推荐的按病情轻重、内在心肺病变和治疗地点进行的初步经验性治疗原则，见 American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Grit Care Med, 2001, 163:1730－1754.

表 92-3

社区获得性肺炎经验性治疗准则

Ⅰ类:门诊病人,无心肺疾病及影响因素

微生物	治疗
肺炎链球菌 支原体 肺炎衣原体 流感杆菌 呼吸道病毒 军团菌 结核杆菌 地方性真菌	1. 较高代大环内酯类(阿奇霉素或克拉霉素) 或 2. 多西环素

Ⅱ类:门诊病人,有心肺疾病及其他影响因素

微生物	治疗
肺炎链球菌(考虑耐药—DRSP) 支原体 衣原体 混合感染(±非典型性) 流感杆菌 革兰阴性细菌 呼吸道病毒 其他(莫拉菌,军团菌,吸入厌氧菌,结核杆菌,真菌)	1. 口服或注射β-内酰胺+大环内酯或多西环素 或 2. 抗肺炎球菌氟喹酮

Ⅲ类:住院病人,无需进入ICU

A. 有心肺疾病及其他影响因素(包括疗养院所)

微生物	治疗
肺炎链球菌(包括DRSP) 流感杆菌 支原体 衣原体 混合感染 革兰阴性肠菌 吸入(厌氧菌) 病毒 军团菌 其他(结核杆菌,真菌,PCP)	1. IV β-内酰胺+大环内酯或多西环素 或 2. IV 抗肺炎球菌氟喹酮(单用)

B. 无心肺疾病及其他影响因素

微生物	治疗
肺炎链球菌 嗜血杆菌 支原体 衣原体 混合感染 病毒 军团菌 其他(结核杆菌,真菌,PCP)	1. IV 阿奇霉素(单用) 或 2. 多西环素和β内酰胺 或 3. IV 抗肺炎球菌氟喹酮(单用)

Ⅳ类:ICU病人

A. 无铜绿假单胞菌风险

微生物	治疗
肺炎链球菌(±DRSP) 军团菌 肠道GNR 金黄色葡萄球菌 支原体 呼吸道病毒 其他(衣原体,结核杆菌,真菌,PCP)	IV β-内酰胺+ a. IV 大环内酯 或 b. IV 氟喹酮

B. 有铜绿假单胞菌风险

微生物	治疗
同上 铜绿假单胞菌	1. IV 抗假单胞菌β-内酰胺+IV 抗假单胞菌氟喹酮(环丙沙星) 或 2. IV 抗假单胞菌β-内酰胺+IV 氨基糖苷+ a. IV 大环内酯 或 b. IV 氟喹酮

仿 American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia; Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Grit Care Med, 2001, 163: 1730 – 1754.

DRSP=耐药肺炎链球菌;GNR=革兰阴性杆菌;ICU=重症监护病房;PCP=卡氏肺囊虫肺炎。

(doxycycline),但收效较差,因为分离到的肺炎球菌中,对四环素的耐药水平已在增加。有内在心肺病及影响因素的病人,更易感染耐药肺炎链球菌或卡他莫拉菌,这些病人初治不但要用一种大环内酯或多西环素,还应再口服一种广谱β-内酰胺(如头孢泊肟〈cefpodoxime〉、头孢呋辛〈cefuroxime〉、大剂量阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸)或注射头孢曲松(ceftriaxone)继以头孢泊肟口服。也可以抗肺炎球菌氟喹酮如左氧氟沙星(levofloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)或环丙沙星(ciprofloxacin)单药治疗。

是否住院,应由临床情况决定。病情较轻,年龄50岁以下,未伴有心肺疾病、癌症、免疫缺陷及肝、肾或其他重要系统性病变的病人,可以在门诊接受安全、有效的治疗。❷呼吸频率>30次/分,舒张压<

60 mmHg,有灌注不良或终器功能失常症候(如神志混浊或尿素氮和肌酐水平增高),胸片上多叶病变,或低氧血症提示病程严峻等,如有这类情况,一般都应住院治疗。无需收入重症监护病房的住院病人,如有内在心脏病,或年事已高,都有发生肠道革兰阴性细菌感染的风险。这类病人一开始就应静注 β-内酰胺类(头孢噻肟〈cefotaxime〉、头孢曲松、氨苄西林/舒巴坦〈ampicillin/sulbactam〉)加大环内酯或多西环素静注,以覆盖非典型病原菌。[3]亦可单以抗肺炎球菌氟喹酮静脉注射。[4]需要住院但无需重症监护的病人,开始治疗可单用阿奇霉素静注,不能耐受大环内酯者,亦可以多西环素加 β-内酰胺类治疗。此外,这类病人也可以抗肺炎球菌氟喹酮单独静注治疗。

已有呼吸功能障碍、败血症或多脏器明显功能失常的病人,应收入 ICU,排查铜绿假单胞菌感染。属于这类的高危情况有:结构性肺病(特别是支气管扩张),此前接受皮质类固醇治疗剂量 >10 mg/d,中性粒细胞减少,营养不良,上月曾用广谱抗生素 7 日以上等。不考虑铜绿假单胞菌风险的 ICU 病人,初治可用 β-内酰胺静注(如头孢噻肟或头孢曲松)再加用一种大环内酯(阿奇霉素)或氟喹酮静注。社区获得性重型肺炎,氟喹酮单品治疗似欠稳妥。考虑有铜绿假单胞菌风险的 ICU 病人,应予联合抗假单胞菌治疗,包括抗假单胞菌 β-内酰胺静注(如头孢吡肟〈cefepime〉、亚胺培南〈imipenam〉、美罗培南〈meropenam〉、哌拉西林/三唑巴坦〈piperacillin/tazobactam〉)加抗假单胞菌氟喹酮(如环丙沙星)静注。备择方案还有:抗假单胞菌 β-内酰胺类静注,佐以氨基糖苷加大环内酯(阿奇霉素静注)或非假单胞菌性氟喹酮静注。

SARS 治疗以支持疗法为主,必要时予吸氧和通气疗法。SARS 的特异性抗病毒疗法尚未充分研究,但利巴韦林(ribavirin)雾化吸入已被经验性应用。

治疗效验和今后研究

多数病人以经验性抗生素疗法治疗,最初 3 天即可收效。在抗生素治疗的最初 72 小时中,一般不宜改动抗生素,除非病情正在恶化,或培养结果证明应另换疗法。以注射法开始治疗的病例,如已无热度(间隔 8 小时连续 2 次测得的体温 <38℃),且咳嗽、呼吸困难和白细胞增多等都有改善,可改为口服。初期经验性覆盖治疗未能收效的少数病例,应注意追查非寻常病原体和其他诊断如肺栓塞、肺炎并发症(胸水、脓胸、肺脓肿)等。为此需再追加的诊断检查如胸部 CT、胸水取样、支气管镜检查收集呼吸道分泌物、刷拭取样、支气管肺泡灌洗及微生物学检查等。即使初期抗生素治疗似已收效的病例,胸片上病征消散也比临床其他症候为慢(需经 6~8 周)。医师必须肯定胸片上改变已完全消失,有些病例已有纤维性瘢痕形成。一般是在抗生素治疗完成 6~8 周后再拍胸片。如胸片上改变仍然存在,或肺炎又在类似部位复发,应立即追查潜在的支气管内膜阻塞,如隐性肿瘤、异物、支气管狭窄、支气管结石等。在考虑支气管镜和其他进一步诊断项目而请肺科医师正式会诊前,一般先作随访性 CT 扫描。

A 级论证文献

[1] Bridges CB, Fukuda D, Uyeki TM, et al. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practice. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR, 2002, 51 (RR-3): 1-31.
美国疾控中心免疫工作顾问委员会就流感的预防和控制提出的建议。

[2] Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, et al. Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: An interventional trial. Arch Intern Med, 1998, 158: 1350-1356.
社区获得性肺炎在门诊接受治疗的人数在安全地增多(治疗试验报道)。

[3] Vergis EN, Indorf A, File TM Jr, et al. Azthromycin vs. cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: A prospective, randomized, multicenter trial. Arch Intern Med, 2000, 160: 1294-1300.
阿奇霉素与头孢呋辛加红霉素治疗社区获得性肺炎住院病人的比较(多中心协作的前瞻性随机试验)。

[4] Marrie TJ, Lau CY, Wheeler M, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. JAMA, 2000, 283: 749-755.
左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎的对照试验。

推荐阅读

American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Grit Care Med, 2001, 163:1730 - 1754.

美国胸科学会就成人社区获得性肺炎的诊断和治疗制定的指导原则,强调须按临床情况、内在病变、影响因素(包括感染耐药菌株的风险)等行事。

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis, 2001, 31:347 - 382.

有关成人社区获得性肺炎病原微生物的临床实用综述。

Centers for Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS). http://www.cdc.gov/ncidod/sars.

公布美国疾控中心SARS网址。网站定时更新有关信息。

Halm EA, Teirstein AS. Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med, 2002, 147: 2039 - 2045.

社区获得性肺炎的处理(实用简明综述)。

Holnes KV. SARS-associated coronavirus. N Engl J Med, 2003, 348: 1948 - 1951.

SARS病原:SARS相关冠状病毒概述。

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. N Engl J Med, 2000, 343: 1917 - 1924.

耐药肺炎链球菌在美国正在增多,本文证实这一事实,并强调预防接种的意义。

(王贤才,范 鲲 译;朱美珍 校)

第 93 章

肺脓肿

Sydney M. Finegold

定义

肺脓肿(lung abscess)是含脓液和坏死碎屑的腔洞。虽然分枝杆菌、真菌和寄生虫感染能形成空洞性损害,但**肺脓肿**一般是指其他细菌感染引起的,它与脓胸(empyema;第 95 章)不同,后者的脓液是聚积在胸膜间隙而非肺实质内。很多微生物都能引起肺脓肿,还有很多病变的放射线征与肺脓肿相似(表 93-1)。肺脓肿形成一般反映微生物负荷量的非同寻常(如急性吸入),特别是毒性强烈的微生物(如金黄色葡萄球菌),而微生物清除机制又可能失效(如发生支气管阻塞)。

流行病学

多数肺脓肿都是口咽本身菌丛引起的。金黄色葡萄球菌及革兰阴性杆菌所致脓肿,以医院性感染最常见。诺卡菌(*Nocardia*)和红球菌(*Rhodococcus*)几皆见于免疫功能障碍宿主。脓毒性肺栓子一般皆为金黄色葡萄球菌所致,主要见于静脉吸毒者的三尖瓣性心内膜炎时。由卫氏并殖吸虫(*Paragonimus westermani*)和类鼻疽病(melioidosis)所致肺脓肿,一般皆由远东及印尼感染。

病原

能引起肺脓肿的情况,包括各种病因性吸入(呛入)及纤毛活动削弱,如意识水平减低、酒精中毒、惊厥发作、全身麻醉、脑血管意外、药癖、咽下困难、食管反流、贲门括约肌机械性障碍如由于鼻胃插管、气管内插管等原因(第 92 章,第 306 章)。牙周病、牙龈炎、鼻窦感染和支气管扩张等,既是厌氧菌感染的来源,也是重要背景因素。肺脓肿的另一原因是脓毒性

表 93-1

与肺脓肿放射线征相关的微生物和病原

感染
- 细菌吸入、肺炎
  - 厌氧菌:色素和非色素性普雷沃菌,梭状杆菌,消化链球菌,脆弱拟杆菌,产气荚膜梭菌
  - 需氧菌:链球菌,金黄色葡萄球菌,肠杆菌科,铜绿假单胞菌,肺炎克雷伯菌,军团菌,星形诺卡菌,流感杆菌,啮蚀艾肯菌,沙门菌,类鼻疽伯克菌,马红球菌
- 细菌性栓塞
  - 金黄色葡萄球菌,铜绿假单胞菌
- 分枝杆菌(常为多灶性)
  - 结核分枝杆菌,鸟分枝杆菌复合菌组,堪萨斯分枝杆菌,其他分枝杆菌
- 真菌
  - 曲霉,毛霉,荚膜组织胞浆菌,卡氏肺囊虫,粗球孢子菌,皮炎芽生菌,新型隐球菌
- 寄生虫
  - 溶组织内阿米巴,卫氏并殖吸虫,粪类圆线虫(梗阻后)
- 脓胸(有气液平面)
- 脓毒性栓塞(心内膜炎)

诱发情况
- 充液囊肿或大疱
- 无感染性梗死
  - 肺栓塞
  - 血管炎
    - Goodpasture 综合征
    - Wegener 综合征
    - 结节性多动脉炎
- 支气管扩张
- 梗阻后肺炎(肿瘤,异物)
- 肺分离
- 肺挫伤
- 肿瘤

肺栓塞,最常见的病原菌是金黄色葡萄球菌,而静脉吸毒者则是最常见的病人。与吸入有关的肺脓肿,一般都是孤立性的,而由脓毒性肺栓塞所致肺脓肿,则常为多发性,或与其他不同发展时期的脓毒性栓塞性损害相关。任何坏死性肺炎皆可有脓肿区,但一般都很小且为多发性,胸片不像病理标本那样能清晰见到界限分明的脓肿。肺肿瘤导致远端支气管梗阻时(第198章),甚难引流,亦常形成脓肿。但对所有病因性脓肿来说,糖尿病、癌症及其他免疫功能减退情况都是常见的诱发因素。

90%病例皆涉及厌氧菌,约半数同时还伴有需氧菌感染。主要厌氧菌是色素和无色素性普雷沃菌(*Prevotella*),梭状杆菌(*Fusobacterium*)和消化链球菌(*Peptostreptococcus*)。约7%病例为脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)类菌株。需氧菌主要为链球菌、葡萄球菌和革兰阴性杆菌。

发病率和患病率

自抗菌治疗问世以来,肺脓肿发生率即已减少,但较大医院每年仍能见到10~25例。

发病机制

睡眠时常有少量口咽细菌吸入,但很快即为宿主防御机制所清除(第82章,第92章,第306章)。但如吸入量较大,防御机制的清除效能即嫌不足。

无牙者口腔菌丛的厌氧菌计数,一般比有牙周病者为低。嗜酒者和急(慢)性病患者(特别是住院病人)口咽部常有需氧菌及兼性革兰阴性杆菌和金黄色葡萄球菌移生。厌氧菌中,比较可能以单菌种引起感染的有核粒梭状杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)、坏死梭状杆菌(*F. necrophorum*)、脆弱拟杆菌和产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)。细菌接种量和随同细菌作用及宿主防御都有重要影响。像金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌能产生细胞外毒素或酶的细菌,常引起肺脓肿。

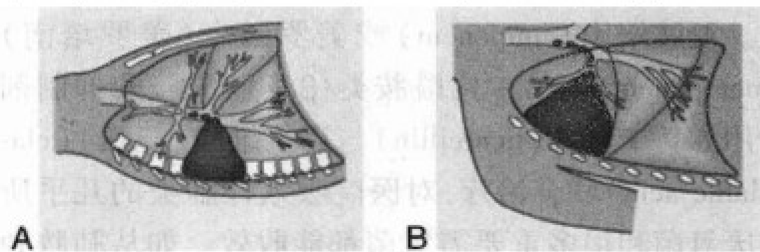


图93-1 肺脓肿位置与体位的关系:患者仰卧时(A),吸入物进入下叶上段。侧卧时(B),吸入物进入下叶后段。(由 Brock RC: Lung Abscess. Oxford, Blackwell, 1952.)

与吸入有关的不同类型胸膜肺感染即局限性肺炎(pneumonitis)(初期)、坏死性肺炎(多发性空洞形成,直径<2 cm)、肺脓肿(一个以上与支气管相通的空洞直径≥2 cm),应看作一个病变的连续过程。感染好发于肺的低垂部位,特别是上叶后段和下叶上段。但脓肿位置是由重力和患者体位决定的(图93-1)。正常情况下,纤毛运动、咳嗽和肺泡巨噬细胞即能有效处理吸入物质(第82章,第92章)。但气管内插管影响咳嗽,干扰肺清理机制,而使口咽分泌物逸入气管支气管树。稠厚及颗粒性物质和异物不易清除,可能引起支气管梗阻和肺不张。吸入胃内容所致肺炎中,胃酸和酶是主要致病因素(第306章)。膈下感染可取道淋巴管、血流蔓延至肺,亦可直接穿膈至肺。

临床表现

很多病人感染发生较为隐匿,其他有关线索如位于低垂肺段、有吸入诱因、常有牙周病存在等。1~2周后,组织坏死即有脓肿或脓胸发生。空洞形成后,50%以上病人有恶臭脓痰,亦可发生咯血。历时数周至数月的周身不适及低烧,还可伴有咳嗽、体重减轻和贫血。对这样的病人,肿瘤是诊断上必须郑重考虑的。有时病情表现甚急,而以发热、不适、咳嗽及胸膜炎出现。金黄色葡萄球菌及革兰阴性杆菌所致肺脓肿,以及肺脓毒性栓塞所致继发性肺脓肿,可能更呈暴发性经过。无牙者如口咽功能正常,肺脓肿应甚罕见,如有,提示支气管梗阻性损害(癌或其他)及肺栓塞。

诊断

肺脓肿的典型放射线征是有气液平面的空洞,周围可能有浸润(图93-2),但有些病人可能需反复拍摄胸片或由CT扫描才能发现空洞。除细菌性肺脓肿外,还有一些情况也会出现类似放射线征(表93-1),因此须由细菌学检查确诊。有时胸片上发现纵隔淋巴结病,因此鉴别诊断尚需包括结核、真菌感染

和肺癌。肺囊肿与肺大疱感染及肺分离(pulmonary sequestration)皆常有放射线征可见。肺脓肿与脓胸腔隙中的气液平面,CT扫描可以立即作出鉴别。

由于内、外科病变的日见复杂,肺脓肿涉及的细菌范围也在不断扩大。抗生素已出现耐药,免疫功能障碍的病人也在增多。因此更需要以微生物学检查来指导治疗。咯出的痰不可用于厌氧菌培养,因为该处菌丛中即有大量厌氧菌存在。即使是对金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌,以咯出的痰液送检也有问题,因为长期住院病人口咽部即常有这类细菌移生。吸入性肺炎罕有菌血症发生,所有与肺脓肿有关的细菌,都未必能由血培养检出。脓胸液取样,很适于厌氧菌(和需氧菌)培养。经支气管抽吸能避开上呼吸道正常菌丛,但也存在原处菌丛污染问题,因此现在已很少运用。有两种比经气管抽吸更好的取样方法,即保护性取样刷和支气管肺泡灌洗。前者是经纤维光束支气管镜送入在套筒式填塞双管保护下的取样刷,严格按要求操作,并做定量培养。这样取得的样本,如每毫升菌落形成数在 10^3 ~ 10^4 以上,即有意义。取样量少和无氧传送的困难,都是值得关注的。支气管镜检查期间或不做支气管镜检查的支气管肺泡灌洗所得液体定量培养,也能获得可靠结果。每毫升菌量 > 10^4 亦可认为有意义。支气管肺泡灌洗液中,如发现3% ~5%以上细胞内皆有细菌,即为肺炎的有力依据,这些细菌的形态对治疗是极有指导意义的。样本取得后应立即置于无氧环境。为除外空洞性及梗阻性癌症、落实有无异物存在,支气管镜检查亦甚重要。

治疗

抗微生物治疗和引流是肺脓肿治疗的基石,确定基础或原发病变并予治疗亦关紧要。为防止复发,须长期治疗,确切的疗程长短应视病人具体情况而定,持续1~3个月以上可能是必要的。应根据病人的临床情况和感染的微生物学特征,进行治疗。初期抗菌药物的选择,只能根据经验,但应结合革兰染色和感染的可能来源,酌为定夺,以后再按培养和药敏试验结果进行调整。素称健康者小至中等大小的脓肿,抗菌药物及体位引流的姑息疗法即可收效。免疫功能障碍宿主的脓肿如迅速扩大(如毛真菌所致),除抗微生物治疗外,尚应紧急做肺切除术。继发性肺脓肿可能需用更为激烈的抗微生物治疗。

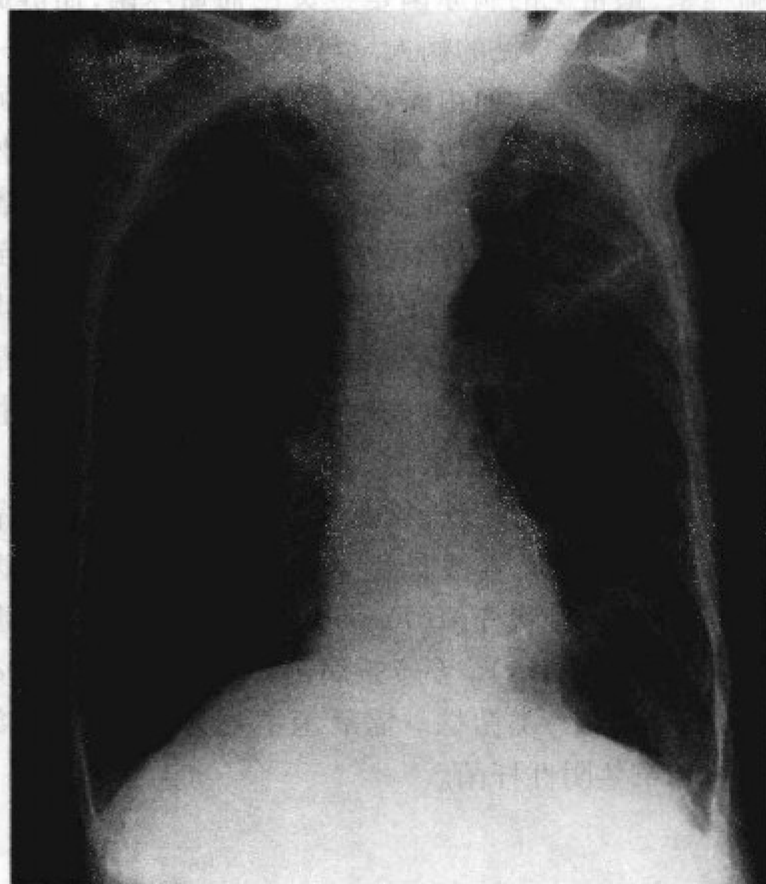


图 93-2 左肺门处支气管癌远端的左上肺叶脓肿。注意左上肺容积丧失和气液平面。

需氧菌(第92章)、分枝杆菌(第341章)、真菌(第327章)和寄生虫(第391章)等所致感染,应按其药敏性进行治疗。厌氧菌包括普雷沃菌和拟杆菌、梭状杆菌、厌氧球菌、梭菌、脆弱拟杆菌等,都是细菌性肺脓肿的主要病原,因能产生β内酰胺酶,故约40%病人皆对青霉素有耐药性。克林霉素(clindamycin)始量600 mg静脉注射6小时一次,待病情改善和退烧后,改300 mg口服6小时一次,疗效优于青霉素。如用青霉素,剂量须大(一般身材、肾功能正常者,每日静脉注射1200万单位),并须配合克林霉素或甲硝唑(metronidazole)(每日2 g分4次静注)。单用甲硝唑可能无效,因需氧菌、放线菌及其他某些厌氧链球菌可能耐药。病情好转后,可用氨苄西林或阿莫西林加甲硝唑口服,剂量皆为500 mg 6~8小时一次。亚胺培南(imipenem)或美罗匹宁(美罗培南)(meropenem)与β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合用如替卡西林(ticarcillin)与克拉维酸(棒酸)(clavulanic acid)联合治疗,对医院吸入性肺炎的几乎所有厌氧菌和很多重要需氧菌都能收效。如从肺脓肿中检出某一特定或某些厌氧菌,可根据一般敏感性特征(表93-2)进行抗生素治疗,同时等待药敏测试结果。

表 93-2

与肺脓肿有关的厌氧菌首选药物*

主要病菌

普雷沃菌:甲硝唑,克林霉素,β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合治疗,卡巴培南

消化链球菌:β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合治疗,卡巴培南,青霉素(大剂量)

梭杆菌:同普雷沃菌

链球菌(厌氧菌,微需氧株):青霉素(大剂量),β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合治疗,卡巴培南

次常见病原菌

拟杆菌:甲硝唑,β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合治疗,卡巴培南

梭菌:甲硝唑,β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合治疗,卡巴培南,青霉素

放线菌:青霉素(大剂量),克林霉素

啮蚀艾肯菌(微需氧菌):青霉素,β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合治疗,卡巴培南

细菌学情况不明

甲硝唑+青霉素,β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂联合治疗,卡巴培南

*各类细菌所列药物,作用都大致相当,皆为最有效药物。其他药物如头孢西丁或克林霉素单用或与青霉素合用,对细菌学情况不明而病情轻至中度的肺脓肿病人,可能亦有功效。

体位引流(postural drainage)在肺脓肿治疗中甚为重要。支气管镜检查可能有助于建立有效引流,清除异物,诊断肿瘤。经验表明支气管镜引流闭合空洞要小心等待,因脓腔内容可能逸漏到其他肺段,引起灾难性后果。

如治疗72小时后菌血症仍然存在或高热不退,或治疗7~10日,痰量、性状及放射线征皆无改变,则提示潜含梗阻、脓胸或细菌耐药。但正确治疗后肺浸润仍可发生进展,系受累肺组织通气不良和灌注不足所致。如抗生素治疗效果不佳,或气道梗阻有碍引流,有时可能应对肺坏死组织进行切除。手术条件不佳的病人,经皮插管引流亦可收效。恶性病变的狭窄远端脓肿,支气管气囊扩张及安置支架可能有助。

预防

注意减少吸入(呛入)事件,特别是为体质虚弱、神志混浊以及咽下困难病人喂食时。如发生明显吸入,应立即以体位引流及吸引清除,通过支气管镜处置更好。适当处理牙周病和牙龈炎,及早治疗肺炎,皆可使细菌性肺炎的发生减少。

预后

目前死亡率为5%~10%。脓肿大(>6 cm),进行性肺坏死,梗阻性损害,需氧菌感染,免疫功能障碍,高龄,全身衰弱,就医过迟等,死亡率较高,并发症发生率也较高。最常见的并发症是脓胸,有时伴有支气管胸膜瘘。大脓肿脓液外逸,有时可使感染蔓延,甚至发生窒息。其他并发症如脑及其他远处脓肿、全身性感染、严重出血及肺坏疽等,现均罕见。其他细菌或真菌的重复感染亦可发生,与抗菌治疗有关。慢性肺脓肿时,可能有慢性支气管炎、局限性脓胸及支气管扩张发生,以后患区还可有急性肺炎复发。

推荐阅读

Fernandez-Sabe N, Carratala J, Dorca J, et al. Efficacy and Safety of acquired amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22:185-187.

阿莫西林-克拉维酸治疗肺厌氧菌感染安全可靠。连续40例患者中,25例为肺脓肿,收效极佳。

Mansharamani N, Balanchandran D, Delaney D, et al. Lung abscess in adults: Clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. Respir Med, 2002, 96:178-185.

免疫削弱和无免疫削弱宿主肺脓肿的临床比较,无免疫削弱者感染菌丛中多为厌氧菌,而免疫削弱宿主则多为需氧菌或兼性菌。

Rolston KV. The spectrum of pulmonary infection in cancer patients. Curr Opin Oncol, 2001, 13:218-223.

有关癌症病人肺脓肿及其他肺感染的优秀综述。

(王贤才,郭聚甫,范锐 译;曾汉英,朱美珍 校)

第 94 章
肺栓塞

Victor Tapson

定义

肺栓塞(pulmonary embolism,PE)是外源性或内源性物质进入肺内,引起不同后果,包括呼吸困难、胸痛和低氧血症,有时可致死亡。栓入肺内的物质,最常见的是下肢深静脉血栓(第 78 章);深静脉血栓形成(deepvenous thrombosis,DVT)和 PE 是同一病变(静脉血栓栓塞症)的连续过程。但其他因素如瘤细胞、气泡(第 90 章)、二氧化碳、静脉插管、脂肪小滴,甚至静脉吸毒者(第 30 章)的滑石等,都有可能构成栓塞。本章"肺栓塞"是指来自下肢深静脉的血栓性栓子,其次是由腋-锁下系统产生的。还要讨论非血栓性物质引起的栓塞。

发病率

深静脉血栓形成和肺栓塞的发生,常在临床意料之外,因而诊断和治疗常有明显延搁,发病率和死亡率皆甚可观。美国每年诊断和治疗的血栓栓塞症(thromboembolism),虽达 26 万例之多,但半数以上生前实际从未作过诊断,因此可能发生的病例多达 60 万。有效预防措施的应用亦极不足。很多死于急性肺栓塞的病人,虽都伴有临终病变,但至少10 万~20 万例似死于此症的病人,本来预后是好的,死亡原可避免。尸检研究已一再证实 PE 的高发率,但生前既未想到,也未发现。住院病人中静脉血栓栓塞症发病率尤高,无论内科还是手术后病人莫不如此。

病理生理

深静脉血栓形成以下肢静脉最为常见(第 78 章),患者几皆有 Virchow 三联征(血流淤积、超凝性和内膜损伤)中一种以上改变。发生风险似随年龄而增长。95%以上肺栓子来自下肢近端深静脉(包括腘静脉及其以上静脉),但腓肠部静脉血栓有时亦可入肺。中心(锁下)静脉插管特别是癌症患者,可因腋-锁下静脉血栓形成而发出栓子,劳力性上肢血栓形成(Paget-Schroetter 综合征)病人亦可发生肺栓塞。

气体交换和血流动力学改变

急性肺栓塞时,每分钟通气量急剧增加,使呼吸加速,多数病例都会发生低氧血症(hypoxemia)。如未同时伴有心肺疾病,血流受阻将构成肺泡死腔,出现通气-血流比增高区和肺不张区灌注的分流。这种平衡失调似为急性肺栓塞病人发生低氧血症的主要原因。

当大片肺动脉床被栓子阻断时,就会发生严重血流动力学改变。栓塞事件影响的大小,决定于肺血管床的断面减低程度以及心肺基础性病变之有无。正常人发生亚大块性肺栓塞时,会促使心排出量增加,血液缺氧则因交感神经张力增加而使体循环血管收缩,静脉回流加速,搏出量增加。大块性肺栓塞时,心排出量最初减低,以后则可因右房平均压力的增加而得以保持。肺血管阻力增加影响右室血流外出,而使左室前负荷减低。如无内在心肺疾病,则肺栓塞致使肺血管床封闭 25%~30%时,肺动脉压将明显增高。随着肺血管阻塞的加重,血液缺氧加剧,促使血管收缩,肺动脉压增高愈甚。一般肺动脉床阻塞需达 50%以上,肺动脉平均压力才会明显增高。肺循环阻断近 75%时,右室收缩压一般需达 50 mmHg 以上,肺动脉平均压力需达 40 mmHg 以上,才能保持肺灌注。而正常右室是不能在仓促间达到这样压力水平的,故右室陷于衰竭。心肺已有内在病变的患者,心排出量减低更甚。心排出量减低而***右房压力未见增高***,提示

除肺栓塞外,心脏功能亦有改变。大块性肺栓塞病人,虽可在支持疗法下生存,但栓塞负荷再有任何增加,就可能发生致死性后果。

病理

肺栓塞的病理改变,视年龄和栓塞范围而定。多数病例都是两肺受累,下叶受累又比上叶为多。栓子末端一般都粗钝而不变细,能自行折叠。栓子展开可呈"Y"形,这是因为在静脉分支点处形成而发生的,并可带有静脉瓣叶的印迹。因大块性肺栓塞而致病情迅速恶化和死亡者,尸检可见栓子阻断主肺动脉或肺动脉分叉处。更周边的不同年代和不同机化时期的较小栓塞,一般皆为过去肺栓塞所致。肺因拥有包括肺动脉和支气管动脉的双重循环,故多数栓子都不会造成肺梗死(pulmonary infarction)。但以肺泡内出血和肺泡壁坏死等组织学改变为特征的肺梗死,亦可见于由较小血管供养的外周肺区。

临床表现

病史和体检对深静脉血栓形成和肺栓塞的诊断既不敏感,亦无特异性。下肢静脉血栓形成病人,常无红、肿、热及压痛(第78章)。如有,亦无特异性,而是提示应进一步检查。静脉血栓形成时足背屈虽可感疼痛(Homan征),但也是既不敏感也无特异性的。急性肺栓塞的最常见症状是呼吸困难,常为突发性。胸膜炎样胸痛和咯血则更常见于外周性较小栓塞所致肺梗死时。心悸、咳嗽、焦虑、头昏等,都是急性肺栓塞的症状,但其他很多疾病亦可有此情形。大块性肺栓塞可致晕厥甚至猝死。任何时候如有原因不明性呼吸困难、晕厥或血压下降,皆应想到肺栓塞的可能。呼吸急促和心动过速是肺栓塞最常见体征,但亦无特异性。其他可能发生的体征如发热、气喘、啰音、胸膜摩擦音和心脏改变如第二心音肺动脉瓣成分增强、右心第三或第四心音、右室抬举等。肺栓塞病人心肺体检皆无特异性改变。同时伴有心肺疾病如心衰、肺炎、慢性阻塞性肺病等病人,发生呼吸困难、呼吸急促和低氧血症,可能是内在疾病的影响,也可能是在此基础上又发生急性肺栓塞的共同影响。因此任何有符合肺栓塞症候(表94-1)的病人,都应该郑重考虑此症的可能,特别是有静脉血栓栓塞症明显危险因素如同时伴有心衰、癌症、凝血性病变、限制活动、手术后阶段等情况时。

表 94-1

117例原无心肺病变者的急性肺栓塞症候

症状	病例%	体征	病例%
呼吸困难	73	呼吸急促(>20/分)	70
胸膜炎样疼痛	66	啰音(捻发音)	51
咳嗽	37	心动过速(>100/分)	30
下肢肿胀	28	第四心音	24
下肢疼痛	26	肺动脉第二音增强	23
咯血	13	深静脉血栓形成	11
心悸	10	出汗	11
喘息	9	体温>38.5℃	7
心绞痛样疼痛	4	喘鸣	5
		Homan征	4
		右室抬举	4
		胸膜摩擦音	3
		第三心音	3
		发绀	1

仿Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest, 1991, 100:598-603.

表 94-2

急性肺栓塞的鉴别诊断

心肌梗死
心包炎
充血性心力衰竭
肺炎
哮喘
慢性阻塞性肺病
气胸
胸膜痛
胶原血管病所致胸膜炎
胸部带状疱疹
肋骨骨折
肌骨性病变
原发性或转移性胸内癌
膈下病变(如急性胆囊炎,脾梗死)
呼吸亢进综合征

诊断

急性肺栓塞的鉴别诊断(表94-2),视其临床表现及伴随病变而定(图94-1)。以呼吸困难(第81章)及胸痛(第46章,第68章)出现的病人,鉴别诊

断应包括肺炎(第92章)、一过性哮喘或慢性阻塞性肺病(第84章,第85章)、焦虑性呼吸亢进、气胸(第95章)、心衰(第55章)、心绞痛和(或)心肌梗死(第67章,第69章)、肌骨性疼痛、心包炎(第74章)、胶原血管病性胸膜炎、带状疱疹、肋骨骨折、胸内癌等,腹内病变如急性胆囊炎(第158章)偶亦有之。急性肺栓塞可能是在另一内在心肺疾病的基础上发生的,并被认为是新发症状或原有症状的加剧。

血液检查

急性肺栓塞时常有低氧血症。但有些人特别是没有肺病基础的年轻病人,动脉血氧张力(PaO_2)可能正常,甚至肺泡-动脉氧差正常者偶亦有之。未能取得准确病史(如在机械呼吸中病人),如 PaO_2 或血氧饱和度突见减低,可能正是急性肺栓塞表现。

测定循环中D-二聚体(D-dimer)(交链纤维蛋白的一种特异衍生物)对肺栓塞病的诊断意义,已作过大量评估。酶联免疫吸附试验(ELISA)正常,排除肺栓塞似甚敏感。D-二聚体水平 >500 μg/L 时,对肺栓塞的敏感性可达96%~98%,但特异性则低得多。近顷一项前瞻性研究指出:D-二聚体阴性、临床发生肺栓塞概率低的437例中,只有1例在随访中发生肺栓塞,可知此法检查的阴性预期值为99.5%(表94-3)。仔细运用这项检查,可使需做诊断性影像检查的病例减少。现有多种D-二聚体检测法,敏感性和特异性亦不尽同。D-二聚体检查阳性,提示有可能为深静脉血栓形成或肺栓塞,但不能以此证实静脉血栓栓塞症。同样,D-二聚体阴性虽高度提示不存在静脉血栓栓塞症,但如临床高度怀疑此症,也

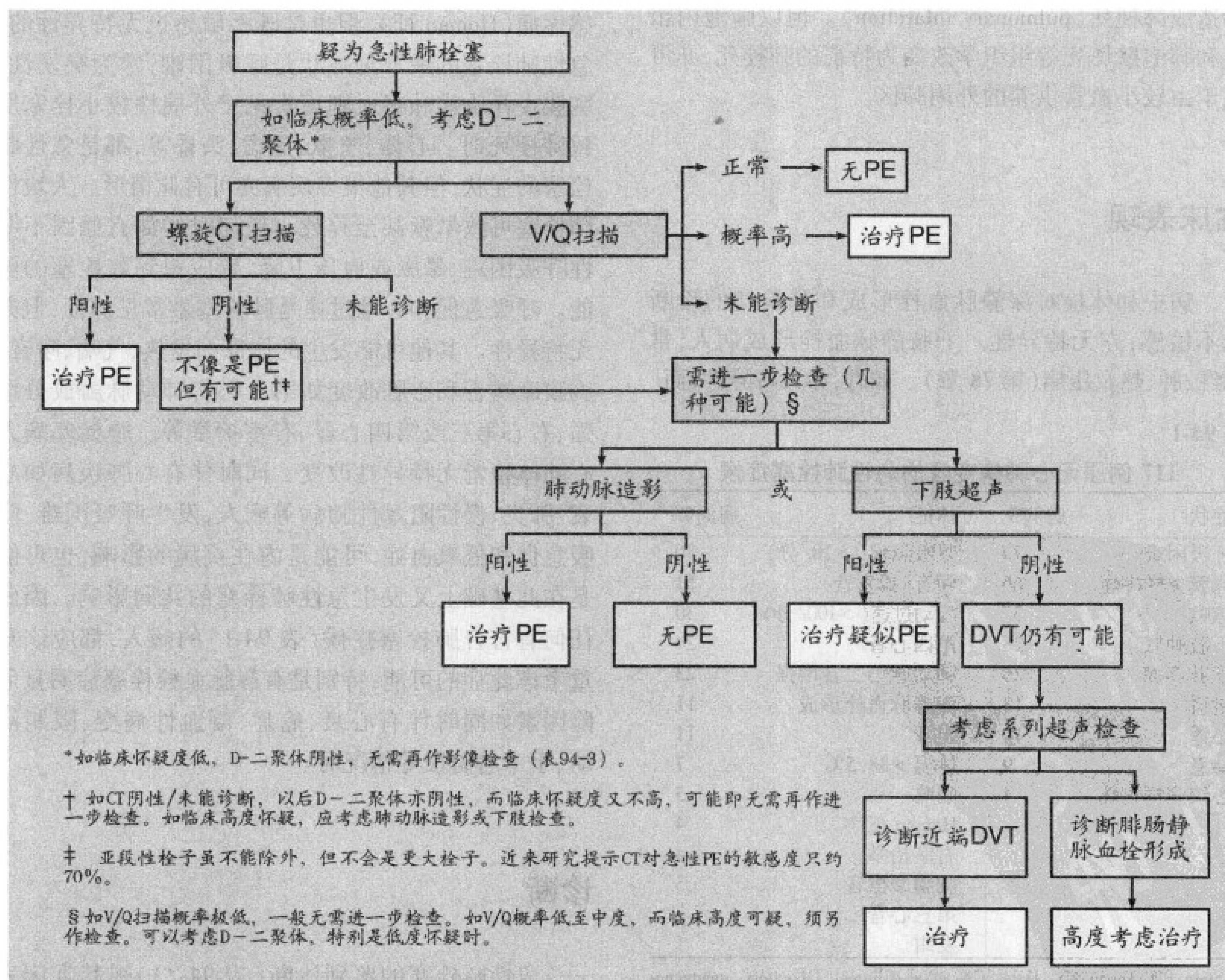


图94-1 疑为急性肺栓塞时的诊断途径。CT=计算机体层摄影;ELISA=酶联免疫吸附测定;MRI=磁共振成像;PE=肺栓塞;VQ=通气-血流。

表 94-3

急性肺栓塞按积分系统和 D-二聚体结果确定的验前概率

参数	积分
DVT 症状/体征*	3.0
PE 可能或更可能†	3.0
HR >100/分	1.5
固定/手术‡	1.5
既往 DVT 或 PE	1.5
咯血	1.0
癌症	1.0
总分	**验前概率§**
<2.0	低
2.0~6.0	中
>6.0	高

* 包括下肢肿胀的客观测定和深静脉区触痛检查。

† PE 可能或比其他诊断更为可能。请医生运用临床资料,结合胸片、心电图和实验室检查等所见。

‡ 指此前4周内。

§ D-二聚体结果阴性(以 SimpliRED 法测定),而临床考虑概率低的437例中,仅1例在随访期间发生肺栓塞,故此组病例 D-二聚体+临床模型的联合方法阴性预期值为99.5%。

DVT=深静脉血栓形成;PE=肺栓塞;HR=心率。

由 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med, 2001, 135: 98.

不能忽视不计。

有几项研究指出急性肺栓塞时肌钙蛋白(troponin)水平可能增高。肌钙蛋白增高对心肌损害是特异性的,急性肺栓塞时此酶增高,似来自右心室。急性肺栓塞时,心脏肌钙蛋白 T 和肌钙蛋白 I 水平都已发现增高,特别是在大块性栓塞时,由于右心劳损是可能发生心肌细胞损伤的。但是肌钙蛋白水平不能像 D-二聚体检查那样看待,因为它的敏感度还不足以排除肺栓塞,即使临床怀疑度较低,如无其他诊断检查,单由此项亦难称此任。

心电图检查

急性肺栓塞时,多数病人都有心电图(ECG)改变,包括 T 波改变,ST 段异常和电轴左或右偏移。只有1/3大块或亚大块性肺栓塞病人,有急性肺心病(acute cor pulmonale)症候,如 S1-Q3-T3 型改变,右束支传导阻滞,肺性 P 波(P-wave pulmonale),电轴右偏等。遗憾的是所有这些改变都无特异性,也不敏感。心电图更适于排除其他相关疾病(如心肌梗死)而不是确定或排除肺栓塞。

胸部放射线检查

急性肺栓塞病人胸片虽常有改变,但几皆为非特异性。常见放射线征如胸膜渗漏、肺不张、肺浸润、一侧膈肌轻度增高等。肺梗死的典型改变如 Hampton 驼峰征、血管影像减少(Westermark 征),都只能提示诊断,而且都不常见。胸片正常如出现在严重呼吸困难和低氧血症而又无支气管痉挛及解剖性心脏分流的病人,则可高度提示肺栓塞。排除其他病变如肺炎、气胸、肋骨骨折等虽有必要,但肺栓塞亦常与其他肺病同时存在。症状、体征、放射线改变、心电图和血浆 D-二聚体测定等,都不能据以诊断肺栓塞及深静脉血栓形成。如疑为这些情况,仍需进一步进行非介入性和介入性检查。

通气-灌注扫描

虽然历史上通气-灌注扫描曾是疑为肺栓塞时最常用的诊断检查,但在很多医疗中心最终已为螺旋 CT 扫描(见后文)所取代。正常和高概率扫描被认为有诊断意义(图 94-2)。灌注扫描正常,即有相当把握除外诊断,几乎无需再做更多检查,但是中心性非闭塞性大栓子时示踪剂是可能对肺正常灌注的,当然这种情况是极不寻常的,只有当临床怀疑度极端增高时才应追查。通气与灌注协调减低,胸片所见正常,更多见于其他病变而非肺栓塞,但低度及中度概率(非诊断性)扫描常见于肺栓塞,这类病例常应再做肺动脉造影等进一步检查。据前瞻性肺栓塞诊断研究(PIOPED),高概率扫描的特异性为97%,但敏感性只有41%。值得注意的是:33%中间概率扫描和12%低概率扫描病人,最终由肺动脉造影确诊为肺栓塞。如临床高度怀疑肺栓塞,则在高概率扫描病例中,96%皆为肺栓塞;中间概率扫描者66%为肺栓塞;低概率扫描中,40%为肺栓塞。因此即使肺扫描提示概率不高或中度,如临床情况提示肺栓塞,仍应积极追索肺栓塞诊断。所以说通气-灌注扫描对风险较高病人可以作出诊断,而对低风险病人也足以排除这种可能性,但在很多情况下又是不能据以诊断的,不过即使如此,对介入性放射科医师也能起到指导作用,引导选择性染料注射,减轻对比剂负荷,缩短肺动脉造影的时间过程。

疑为急性肺栓塞病人,如病情稳定,肺扫描未能作出诊断,心肺功能储备尚佳(无低血压及严重低氧血症),可做非介入性下肢检查,以诊断深静脉血栓形成(第78章),从而避免肺动脉造影。如加压超声或阻抗体积描记(impedance plethysmography)阳性,即足以作为治疗依据,无需再事检查。但如下肢检查阴性,则以进行肺动脉造影为宜。在疑为肺栓塞的情况下,只有在随访上肯定能取得病人的合作,并有切实计划安排,才可以系列非介入性下肢检查的方式进行随访,而不做血管造影。几乎所有医疗中心里,阻抗体积描记都已为超声检查完全取代。肺扫描未能作出诊断时,也可作下肢磁共振成像(MRI),如果该单位对此检查确有经验的话。

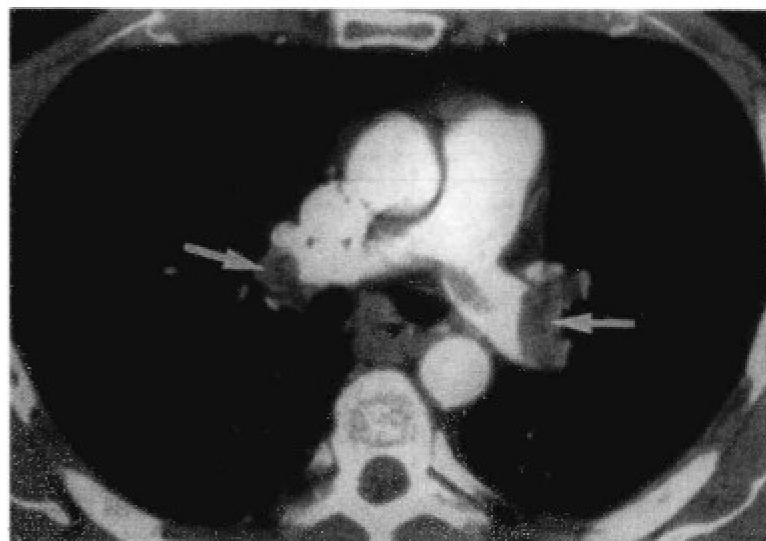


图 94-3 两侧主肺动脉急性肺栓塞的螺旋 CT 影像,患者于手术后突发呼吸困难、血钾减低和血压下降。

螺旋 CT

螺旋 CT(spiral〈helical〉computed tomography)扫描是诊断急或慢性肺栓塞的另一可供选择的检查技术(图 94-3)。螺旋 CT 是让病人通过 CT 扫描器的不断运动和持续旋转的扫描机架与探测系统,进行快速扫描,可以取得一次呼吸中的连续容量记录,再做回顾性重建。肺血管须以对比剂团显影。

至少有一项临床研究指出螺旋 CT 的敏感性和特异性都在 95% 以上,但瑞士有一项大规模前瞻性研究报道的敏感性只有 70%,提示 CT 阴性还不能排除较小的栓子。螺旋 CT 检查主肺动脉、肺叶和肺段动脉内栓子,敏感性最高。对这些血管中血块的特异性也极佳。对肺段以下栓子螺旋 CT 的准确性较差,但这样大小的栓子重要性也未必大。

螺旋 CT 比通气 - 灌注扫描和动脉造影的优点是还能揭示非血管组织,从而作出其他诊断,如肺肿瘤、肺气肿和其他肺实质病以及胸膜和心包疾病等。螺旋 CT 比其他诊断方法还有一个优点,即检查快捷,可在 10 ~ 15 分钟完成检查。第三,几项初步研究报道提示 CT 扫描还可用于下肢近端静脉,检查有无静脉血栓形成。CT 扫描也有缺点,即对小血管中血块敏感度低;检查部件目前也还不能做到轻便、机动;肾功能明显障碍的病人,CT 扫描还不能免于肾衰竭之虞。美国现正就 CT 扫描与通气 - 灌注扫描的比较,进行大规模多中心协作研究。

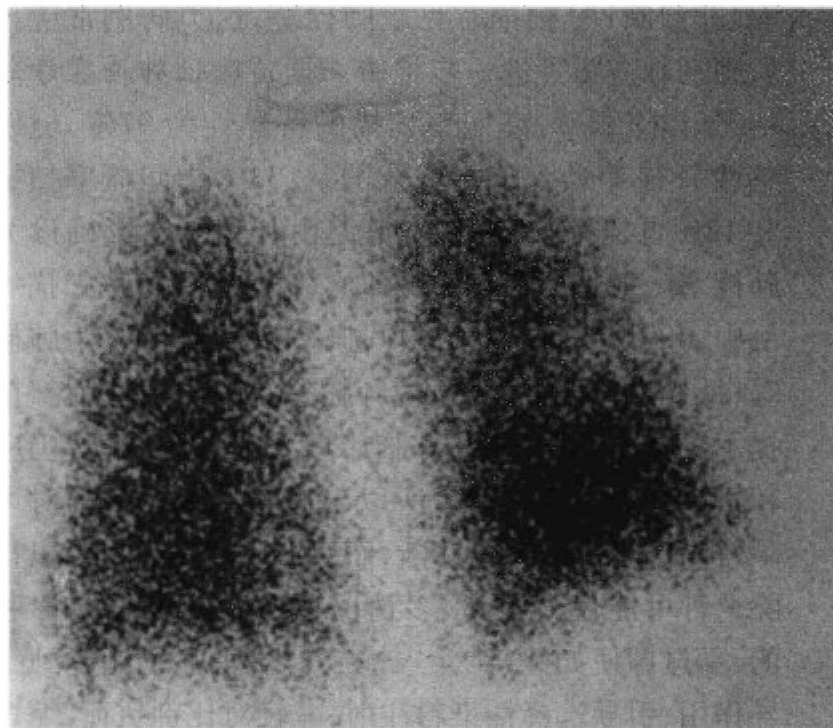




图 94-2 高概率通气 - 血流扫描。

更高级的多头探测扫描器,可使CT现有敏感性与特异性更为提高。造影增强电子束CT(contrast-enhanced electron-beam CT)亦可用于急性肺栓塞的诊断,优缺点与螺旋CT有很多相似处。

肺动脉造影

肺动脉造影(pulmonary arteriography)仍旧是诊断急性肺栓塞的公认过硬方法,敏感性和特异性极高而又相对安全。PIOPED研究中1111例疑为肺栓塞而做肺动脉造影病例中,包括死亡0.5%,非致死性重大并发症1%。如需紧急诊断肺栓塞,而此前检查又未能作出诊断,即为肺动脉造影的指征。有些医疗中心利用一种肺动脉导管,可在床边进行肺动脉造影,无需搬动病情已极危重的病人。

磁共振成像

磁共振成像(magnetic resonance imaging;MRI)可用于临床疑为肺栓塞病例的检查,但它的主要优点是在诊断深静脉血栓形成上特异性与敏感性极高。缺点是危重病人可能很难进行MRI。

超声心动图

超声心动图(echocardiography)(第51章)检查比肺扫描和肺动脉造影都更快捷,由此发现的右室大小和功能改变,可以提示肺栓塞的血流动力学意义。遗憾的是疑有肺栓塞的病人,常亦潜具心肺疾病,故无论右室扩张还是收缩减弱(hypokinesis),即使是作为肺栓塞的间接证据,亦难凭信。但如已确诊肺栓塞,超声显示右室功能失常,似提示病人可能受惠于溶栓治疗(见"治疗")。经食管超声检查虽比经胸超声较为不适,但可能是比后者更好的检查途径。血管内超声可在床边进行,可使大栓子显影,但此技术现仍为实验性。

治疗

急性肺栓塞可供选择的治疗内容有:肝素及其有关化合物治疗,溶栓疗法,下腔静脉阻断等;大块性肺栓塞有时可能需手术切除栓子。各种疗法各有特定适应证,也各有利弊。

肝素、低分子量肝素和华法林

用于治疗急性静脉血栓形成和肺栓塞的主要抗凝剂,包括普通肝素和低分子量肝素(LMWH)(第78章)。这些药物对抗凝血酶Ⅲ作用的加速,能立即发挥抗血栓形成作用,防止血栓的发展(第33章)。肝素虽不能直接防止急性肺栓塞的发生,不能使血栓消融,但它能使纤溶系统不受拮抗地运作,而使血栓栓塞性负荷更快减低。不过血栓增长虽能防止,早期复发仍难尽免,即使在治疗性抗凝情况下。

抗凝治疗已证明能使急性肺栓塞的死亡率减低。故诊断深静脉血栓形成及肺栓塞,如无禁忌证,应立即开始肝素治疗。如估计抗凝治疗风险不是很大,则高度怀疑急性肺栓塞病人即使确诊检查尚在进行中,立即先行抗凝亦属允当。

如有可能,最初24小时即应动用华法林(warfarin)治疗,但过早启用华法林,如无肝素准备,可使超凝性(hypercoagulability)加剧,并因华法林作用、抗凝因子半衰期短而使血块负荷增加。Ⅶ因子是作用于凝血酶原时间的主要凝血因子,半衰期约6小时,确切抗凝须待Ⅱ因子(凝血酶)枯竭,而这约需经历5日始能达到。因此一般至少建议静脉注射肝素5日。肝素应保持在治疗水平,直至连续两次(相距至少24小时)检测均达治疗性国际规范化比值(INR)2.0~3.0。

低分子量肝素(LMWH)制剂的优点,远在普通肝素(unfractionated heparin)之上,已使血栓栓塞性疾病的治疗大为改观(表78-5,表78-6)。普通肝素与LMWH间的差异是LMWH的生物利用率(bioavailability)较大(表94-4,表94-5),因此这些药物的剂量也是更能预测的。即使是治疗量,也可皮下注射每日1~2次,无需对活化部分凝血激酶时间(aPTT)进行监测。不仅如此,LMWH对凝血因子Xa的抑制作用

表94-4

低分子量肝素与普通肝素的比较

特征	普通肝素	低分子量肝素
平均分子量	12 000~15 000	4000~6000
蛋白结合	多	少
血小板抑制	大	小
抗Xa活性	大	大
抗Ⅱa活性	大	小
血管通透性	中度	无
微血管通透性	大	小

肝素诱导的血小板减少,普通肝素时虽不常见,但是可能发生的。

表 94-5

低分子量肝素比普通肝素可能具有的优点

低分子量肝素比普通肝素可能具有的优点
作用相似或更大
安全性相似或更高
生物利用率更高
每日用药 1 ~ 2 次
无需实验室监护用药*
静脉出血少
可以皮下用药†
可以提早下床活动
有些病人可以在家用药

*预防及治疗用药，皆无需监护。但少数情况下（肾功能障碍、体重 <40 kg，肥胖者体重 >120 kg），应建议测定抗因子Ⅹa 水平，并注意用药剂量。

†包括预防及治疗性用药。

强于对因子Ⅱa（凝血酶）。很多临床研究都强烈提示：以复发性显症性静脉血栓栓塞症为主要转归来衡量，LMWH 治疗已确诊的急性近端深静脉血栓形成（DVT）安全有效，●,● 对急性肺栓塞（PE）也是有效的。● 这些研究中复发性 DVT/PE 和出血发生率证明：LMWH 制剂的安全和功效，至少不亚于普通肝素；如肝素诱发性血小板减少风险，LMWH 就比普通肝素低得多（第 33 章）。近来两项荟萃分析（meta-analysis）也肯定：接受 LMWH 病人的死亡率，低于以普通肝素治疗的病人。

抗因子Ⅹa 水平可在某些情况下用于 LMWH 的监测，如病态肥胖病人，身材极小（<40 kg）病人，孕妇，肾功能障碍者；其他病人无需以抗Ⅹa 因子水平进行监测。由于 LMWH 由肾代谢，因此每分钟肌酐清除率 <30 mL 时应慎用。肌酐清除率低到什么水平，LMWH 即应完全禁用，或体重限制上超过什么水平这些药物即不可用，尚未达成明确的共识。有人认为把上限定在 120 ~ 150 kg 较为合理，体重较大的病人应以普通肝素静脉注射。很多大规模随机试验中，LMWH 治疗都是在家中安全实施的，或在短暂住院后在家继续进行的。●

目前美国已有两种 LMWH 制剂经食品与药品管理局（FDA）批准，可用于 DVT 伴有或不伴有急性 PE 的治疗。依诺肝素（enoxaparin）门诊和住院病人都已获准应用，剂量 1 mg/kg，皮下注射，12 小时一次，或 1.5 mg/kg 每日一次，用于住院病人，两种剂量在安全和功效上，都与普通肝素相当。● 另一制剂亭扎肝素（tinzaparin），用法是 175 单位每日一次，FDA 是根据对 DVT 住院病人的治疗批准其应用的。

启动普通肝素持续静注疗法时，即应注意追查 aPTT 6 小时一次，直至达到治疗范围（对照值的 1.5 ~ 2.0 倍）。此范围相当于以鱼精蛋白硫酸盐（protamine sulfate）滴定的肝素水平 0.2 ~ 0.4 U/mL。PE 后 24 小时内达到治疗性 aPTT，已证实可使复发率减低。肝素应以大剂量 5000 单位静脉注射，继以维持量（至少 30 000 ~ 40 000 U/24h）持续输注。如考虑病人出血风险甚大，可用较小剂量。这样的严峻治疗，可以减少抗凝治疗不足带来的风险。另一备择方案是：大剂量 80 U/kg，继以 18 U/(kg · h)。进一步调整肝素剂量也应按体重计。

下肢近端血栓形成更易引起 PE，腓肠部血栓则需以非介入性下肢追查或抗凝治疗 10 ~ 14 日，以防向近端发展（第 330 章，第 78 章）。已确诊的近端 DVT 或 PE 应治疗 3 ~ 6 月。如明显危险因素持续存在，血栓栓塞症为特发性，或既往已证实有过静脉血栓栓塞症发生，治疗即应持续更久。特发性 VTE 时，低强度华法林治疗（INR 目标 1.5 ~ 2.0）也许应无限期持续。●

更新的抗血栓形成药也在研究中。肝素和 LMWH 作用都是间接的，需以抗凝血酶Ⅲ为其辅因子。水蛭素（hirudin）则是凝血酶直接抑制剂，它比肝素有几方面潜在优点，包括对纤维蛋白凝块结合性凝血酶的作用（第 33 章）。本品是由医用水蛭（*Hirudo medicinalis*）涎液制取的，无需辅因子，也不会被血小板 4 因子及血浆蛋白所灭活。但水蛭素及其相关药物在急性冠状动脉综合征时的应用资料，比静脉血栓栓塞时还要多些，而且像肝素一样，这些直接凝血酶抑制剂的治疗指数也很小。口服凝血酶直接抑制剂希美加群（ximelagatren）现正广泛研究中，希望能使急性静脉血栓栓塞症的治疗简化。凝血酶直接抑制剂的缺点是作用不能逆转。

肝素和华法林治疗的主要并发症是出血。近来以持续输注或大剂量皮下注射方式应用肝素的试验证明大出血发生率不到 5%。肝素所致血小板减少（指血小板计数减至基础水平的 30% ~ 50% 以下或 <150 000/mm³），主要发生在启用肝素治疗 5 日后（第 33 章），动脉或静脉都可能发生血栓形成，这是肝素依赖性 IgG 抗体经 Fc 受体促使血小板活化所致。故如以肝素治疗静脉血栓栓塞症，发现血小板进行性减少至 100 000/mm³ 以下，肝素治疗即应停止。

阿加曲班（argatroban）和来匹卢定（lepirudin）都已由 FDA 批准用于静脉血栓栓塞症并有肝素诱导的血小板减少（第 33 章）。阿加曲班是精氨酸衍生物，只与凝血酶的活性部位相互作用。在肝内代谢，至少产生 3 种活性中间产物。阿加曲班半衰期 45 分钟，

但肝功能失常时延长。来匹卢定由肾排泄,故肾功能障碍者应减量;透析中病人慎用,并应减量。肾功能正常者循环半衰期只有1.3小时,但晚期肾衰竭时可能长达2日。来匹卢定目前尚无解毒药,所幸肾功能正常者因半衰期短,aPTT延长仍可迅速矫正。

华法林出血可随治疗强度和疗程的增加而增多。华法林诱导的皮肤坏死罕见,但如发生这种严重并发症,应立即停药。此症至少在某些病人中与蛋白C或S缺乏有关。华法林能通过胎盘,妊娠时用药可致胎儿畸形。

腔静脉阻断

不能应用抗凝剂的病人,可安置下腔静脉滤器,以防下肢血栓进入肺内。安置滤器的主要指征是禁用抗凝剂、充分治疗期间仍有栓塞发生、抗凝期间发生明显出血性并发症。有时是在大块性肺栓塞情况下安置滤器的,如果认为再有栓塞可能致命的话,特别是溶栓治疗须予禁忌时。现已设计出多种滤器,但应用最多的是Greenfield滤器。经颈静脉及股静脉插入滤器皆可。这些器材一般都很有效,包括与插入有关的问题和滤器游走都很少见。近来对出血风险似为短期性的病人,安置暂时性滤器,2周后即可取除。

溶栓疗法

溶栓剂促使纤溶酶原(plasminogen)活化为纤溶酶(plasmin),再使纤维蛋白及纤维蛋白原溶解(第33章)。由于抗凝剂对已成栓子并无积极化解作用,因此在某些情况下,应考虑以溶栓剂减轻血栓栓塞性负荷。栓塞负荷接近肺血管床一半时,即使血流动力学情况尚无不稳迹象,也应进行溶栓治疗;广泛性DVT并有亚大块性栓塞时亦如此。近来获准用于大块性PE治疗的药物,包括链激酶、尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, t-PA)等(表94-6),溶栓产生的影响似是促使右室功能失常更快消失。近来的一项随机试验提示超声心动图上右室功能失常但无低血压及严重低氧血症的病人,溶栓疗法(阿替普酶)比单用肝素治疗时死亡率低。●现在还没有确切资料证明某一溶栓剂比其他溶栓剂更好。导管引导下栓内溶栓疗法(intraembolic thrombolytic therapy)尚在实验中。

表94-6

急性肺栓塞时溶栓疗法(美国获准应用的疗法)

链激酶:250 000 U IV(负荷量,30分钟给予);以后100 000 U/h 共24小时*
尿激酶:2000 U/lb IV(负荷量,10分钟给予);以后2000 U/lb/h 共12~24小时†
组织型纤溶酶原活化剂:100 mg IV(24小时给予)

*链激酶24~72小时给予,按此负荷量和给药速度亦被批准用于广泛性DVT病人。

†尿激酶目前无药。

表94-7

肺栓塞时溶栓疗法的禁忌证*

绝对禁忌证
颅内手术或病变
活动性或近期内出血
相对禁忌证
出血素质/血小板减少
严重高血压(尚未控制)
心肺复苏
此前10日内手术
妊娠

*是否作溶栓治疗,决定于肺栓塞轻重,如由此引起低血压,即为最明显的指征。面对某种禁忌情况,如病人已因肺栓塞而危及生命,病情极不稳定,溶栓疗法启用阈界应酌为减低。

溶栓治疗期间,无需做凝血功能检测,因为核准的治疗方案是以固定剂量应用的。肝素则应待溶栓输注结束后给予。此后即应测定aPTT,如低于正常上限2倍,应用肝素即无需负荷量。如aPTT超逾此限,应每4小时复查一次,直至肝素可以安全应用。

出血是与溶栓法有关的主要不良反应,故出血风险高的病人,禁用此疗法(表94-7)。止血性纤维蛋白栓和纤维蛋白原的溶解,都能引起出血并发症,通常是发生在介入性操作处如肺动脉造影及动脉输注导管处。故如有可能,应尽量少做介入性操作。与此型治疗有关的破坏性最大的并发症是颅内出血,约见于1%以下病人。腹股沟上方血管穿刺可致腹膜后出血,以至危及生命。

大块性肺栓塞的血流动力学处理

任何突发性低血压、极度低氧血症、电机械脱离致突发性心搏停止病人,都应想到大块性肺栓塞(massive pulmonary embolism)的可能。一旦疑及此症并伴有低血压或严重低氧血症,应立即进行支持疗法(图94-4)。静脉输注盐水固应从快,但尤须审慎行事,因为此时右室功能常已明显受累。多巴胺(dopamine)及去甲肾上腺素(norepinephrine)似为最佳

血管活性药物,如血压未见迅速恢复,应予选用。由于此时患者多死于右心衰竭,故多巴酚丁胺(dobutamine)可能有助于右室排出量的提高。患者应给氧,溶栓疗法亦应重点考虑。如有呼吸衰竭,必要时插管进行机械通气。不能接受溶栓疗法的大块性肺栓塞病人,可做肺栓子切除术。

慢性血栓栓塞性肺动脉高压

虽然绝大多数肺栓塞病人经过治疗栓子皆可消融,但有时也会遗留相当程度的血栓栓塞性改变,或随着时间的推移而发生。如阻塞面甚大,就可能发生肺动脉高压(第 64 章)。任何年龄皆可出现,但以 40~70岁时居多。最常见的症状是疲惫和劳力性呼吸困难。因皆非特异性,故诊断常被延搁。发生慢性血栓栓塞性肺动脉高压病人中,至少 50% 过去未有明确的血栓栓塞症。体检一般可见右室饱满、P_2 亢进、右室 S_3 奔马律以及三尖瓣口反流等符合肺动脉高压(第 64 章)的体征。20% 病例可在肺野内听到 1 个以上杂音。胸片一般可见右室和肺主动脉增大。心电图所见一般符合肺动脉高压性改变。动脉血气分析一般可见缺氧,肺泡－动脉氧差扩大,但有些病人只在劳累时出现低氧血症。超声心动图检查可以证实肺动脉高压及右室增大。螺旋 CT 可能发现慢性栓塞及其他导致肺动脉高压的罕见病因,如纵隔纤维化等。肺通气－灌注扫描常显示高概率性肺栓塞改变,但有时改变不很明显。右心插管及肺动脉造影可以明确诊断,并对手术可行性作出评估。肺毛细血管显微镜检查对肺动脉造影有辅助作用。

慢性血栓栓塞性肺动脉高压确诊后,应作抗凝治疗,安置下腔静脉滤器。肺血栓动脉内膜切除术(pulmonary thromboendarterectomy)尤须重点考虑,可在体外循环下,胸骨正中切开进入,总死亡率不到 5%。血栓位置过于远端,不能切除者,可作肺移植(第 97 章)。

预后

据**国际肺栓塞协作计划**连续登记的 2454 例肺栓塞病例分析,3 月死亡率为 17.5%,肺栓塞是主要致死原因。另据**肺栓塞前瞻性研究**资料,死亡率约

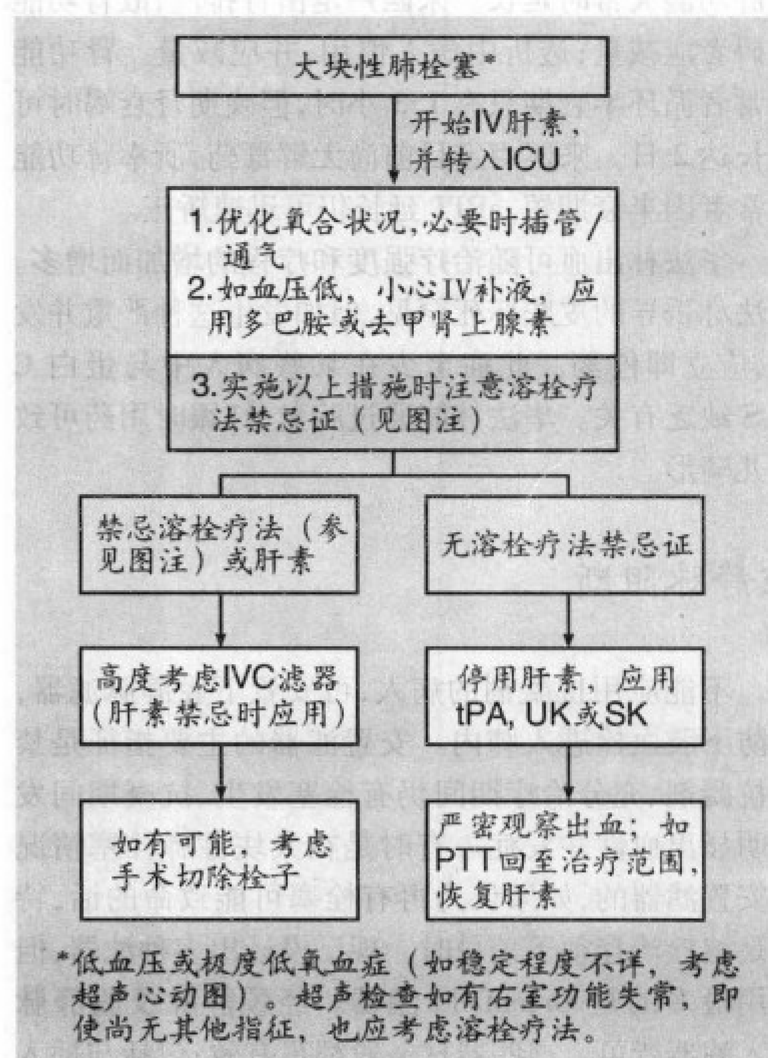


图 94-4 急性大块性肺栓塞病人的诊疗途径。溶栓疗法禁忌证包括颅内改变,胃肠或其他出血,出血素质,此前 10 日手术,妊娠等(见正文)。ICU = 重症监护病房;IV = 静脉注射;IVC = 下腔静脉;PTT = 部分凝血激酶时间;SK = 链激酶;tPA = 组织型纤溶酶原激活剂;UK = 尿激酶。

15%,但在第 1 年随访中死亡的病例,只有 10% 是由于肺栓塞。已治和未治肺栓塞的平均 1 月死亡率分别为 8% 和 30%。

虽然有少数急性肺栓塞病人因慢性血栓栓塞性肺动脉高压而最终发生慢性呼吸困难和低氧血症,但急性期幸免于难的病人,大多都未留下长期肺后遗症。惟深静脉血栓形成所致慢性小腿疼痛和肿胀(静脉炎后综合征)亦可留下明显病痛。

预防

有风险病人只要接受适当预防,就能使 DVT 的发生大为减少(表 78-4)。遗憾的是这样的预防处置似乎应用还很不足。全髋或膝置换术后如不施加预防,发生 DVT 的风险在 50% 以上,而 LMWH 对此的预防功效是已被充分证实的。一般有发生静脉血栓

形成风险的内科病人,以LMWH(依诺肝素40 mg皮下注射每日一次)或肝素(5000单位皮下注射8小时一次)处置即可。虽然肝素5000单位12小时一次的疗法很常用,但支持此疗法的资料仍较少。预防性LMWH或肝素禁忌的病人,应用间歇性充气施压器材。风险特高病例,两种方法联合应用也在情理之中,但并无资料证实此举可使这类病人的风险更为减低。

现有3种LMWH制剂,可用于特定预防目的时,即依诺肝素(enoxaparin),达肝素(dalteparin),阿地肝素(ardeparin)(第33章)。目前以依诺肝素的预防适应证居多,包括进行全髋置换、全膝置换和一般腹部手术病人以及一般内科病人。近来有一种极小LMWH制品即冯达肝素(fondaparinux)(为一戊糖),已获准用于几种矫形外科的预防,包括全髋和全膝置换术以及髋骨骨折手术,它是一种单纯抗因子Xa抑制剂,半衰期比其他较大的LMWH制品都长。本品似极有效,但如发生出血,目前还无法进行矫治。其他LMWH在鱼精蛋白硫酸盐矫治下,可复率约70%。

所有住院病人都应就是否需用这类预防疗法作出评估,所有医院都应根据现有医疗文献,自行制定预防用药方案,明确各种临床情况下的用药方法。

非血栓性肺栓子

由于静脉血流入肺,使肺暴露在各种可能造成阻塞和有害物质的面前。这些物质可能是体内产生的,也可能来自体外,能引起很多后果,包括呼吸困难、胸痛、低氧血症甚至死亡。

脂肪栓塞

脂肪栓塞(fat embolism)一般发生在长骨的创伤性骨折时(第108章),通常以较大和多发性骨折时引起的临床症候更为瞩目。但矫外手术和其他脂肪含量丰富的组织如肝、皮下组织损伤,有时亦可造成类似后果。通常在肇因事件后经过24~48小时延搁,出现症状。中性脂肪进入血管系统,即常有典型症候如呼吸困难、淤点、精神错乱等发生。现在还不清楚,即使在损伤程度相当的情况下,为什么有些人发生症状,而有些人则不是这样。但如有卵圆孔未用,可能会使病人更为易感。

脂肪栓塞的病理生理影响,是由于中性脂肪颗粒对多处血管的阻塞,以及中性脂经脂酶作用释出游离脂酸的有害影响。这些游离脂酸引起弥漫性血管炎,可使脑、肺和其他血管床出现毛细血管渗漏。

诊断是根据有关危险因素(如手术、外伤)而据临床及放射线检查所见作出。支气管肺泡灌洗液经油红O染色(oil red O stain)发现脂肪小滴,虽能提示脂肪栓塞,但近顷资料提示这种表现既不敏感亦无特异性。因此脂栓综合征的诊断仍为排查诊断,以临床资料为依据。临床表现明显的脂栓综合征实不常见,损伤情况较重的病人,还可因同时发生的多种损伤影响而掩匿不显(第108章)。

治疗一般皆为支持性,如给氧、机械呼吸,预后一般均佳。皮质类固醇治疗仍有争议。

羊水栓塞

羊水栓塞(amniotic fluid embolism)虽不常见,但在美国则是产妇死亡的主要原因之一。分娩时及分娩后,羊水得以接触子宫静脉管道,从而可能进入肺或体循环。分娩方式上自产还是剖腹产不一,此前一般都未有过并发症。无论病人或其婴儿,皆未发现危险因素。患者突发严重呼吸窘迫,继以血压下降,每致死亡。主要损伤机制似与羊水的促凝作用(thromboplastic activity)有关,肺血管床(有时还有其他脏器)有大量纤维蛋白沉积。由此引起严重消耗性凝血病(consumptive coagulopathy),而有明显低纤维蛋白原血症发生。急性病变后,还常出现纤溶亢进状态。左室功能亦可失常,有人认为可能是由于羊水对心肌的抑制作用。由此引起的肺水肿,可能是静水压性和非心源性的。鉴别诊断包括肺血栓栓塞、脓毒性和出血性休克、静脉空气栓塞、吸入性肺炎、心衰(由于急性心肌梗死或其他原因)、胎盘早剥离(abruptio placentae)、子宫破裂等。根据临床征象即可疑及此症。检查肺动脉血有时可能发现胎儿皮脂(vernix caseosa)的无定形碎片、鳞状细胞及黏蛋白。虽然有人主张应用肝素和抗纤溶剂如氨基己酸(aminocaproic acid)和冷沉淀物(cryoprecipitate),但治疗仍以支持为主,包括给氧及机械呼吸等。

空气栓塞

静脉空气栓塞(venous air embolism)后果不一,自无何影响至死亡皆可见到。发病率反映当前内、外

科介入性操作的多样性,动或静脉插管以及胸腔与其他损伤亦时有发生。在卵圆孔未闭的情况下发生静脉栓塞,栓子进入冠状动脉和脑动脉就是最为令人关注的事。如无卵圆孔未闭,少量空气可由肺滤去,但单个大气泡和连续发生的空气栓塞,仍可进入体动脉。症状和体征视栓塞轻重而异。体循环中空气可能很难发现,因为只要少量空气即可引起明显症状,而血管内空气又会很快被清除。呼吸困难、喘息、胸痛、咳嗽、躁动、精神错乱、心动过速、低血压等,皆可出现。有时可能听到"水轮样杂音"(mill-wheel murmur)(右心室内空气)。严重病例可有低氧血症和碳酸过多,胸片可见肺水肿及气液平面。静脉空气栓塞的治疗为立即调整患者体位,应取 Trendelenburg 位或左侧卧位,吸入 100% 氧。如有近右房的中心静脉插管存在,应试为吸气。有时尚须高压给氧。头应抬高 30 度,以防空气继续入脑和进入冠脉循环。如有惊厥,应用抗惊厥剂。

血吸虫病

血吸虫病(schistosomiasis)(第 402 章)可因虫体本身的解剖性阻塞和虫体激起的炎症性血管反应而使肺血管发生严重阻塞和肺动脉高压。在血吸虫流行区(如埃及),血吸虫病是肺心病的常见原因。肺受累前,肝皆已受累,一般皆极广泛。如未能在肝、肺广泛炎症性病变发生前检出,治疗即难收效。

脓毒性栓塞

脓毒性栓塞(septic embolism)最初是作为产后子宫感染和流产感染所致脓毒性盆腔血栓静脉炎的并发症而引起注意的(第 253 章),而现在最常见的原因则是吸毒者的静脉吸毒和静脉内留置导管继发感染(第 30 章)。

其他栓子

有时肺可被其他一些物质栓塞。如癌细胞即可入肺,贴附于肺血管,有时亦与肺栓塞相似(第 188 章)。头部外伤后,肺内可能发现脑组织,腹部外伤后肝细胞亦可入肺。心肺复苏后,骨髓亦常由肺组织中发现。

静脉吸毒者还可发生非感染性血管炎 - 血栓形成性并发症)。用于"切割"海洛因或可卡因的物质如滑石,即可引起血管炎症继以血栓形成,有时毒品本身亦可致此(第 30 章)。灌注扫描偶见肺段性或更小缺陷。这些栓子与深静脉血栓形成所致栓塞,可能很难区分。

A 级论证文献

❶Merli G, Spiro T, Olsso C-G, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Intern Med, 2001, 134: 191 - 202。
依诺肝素皮下注射每日 1 ~2 次治疗静脉血栓栓塞症与普通肝素皮下注射的比较。

❷Hull RD, Raskob GF, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med, 1992, 326: 975 - 982.
低分子量肝素皮下注射治疗近端静脉血栓形成与静脉持续输注肝素的比较。

❸Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. N Engl J Med, 1997, 337: 663 - 669.
本组 600 例以上病例随机分为规范肝素与低分子量肝素组,结果发现死亡率、复发率及大出血发生率二组皆相等。治疗肺栓塞新药亦在积极开发中。

❹Lecine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight-heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med, 1996, 334: 677 - 681.
低分子量肝素(主要在家用药)与普通肝素(在医院用药)治疗近端深静脉血栓形成的比较。

❺Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson F, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med, 2003, 348: 1478 - 1480.
长期低强度华法林疗法预防复发性静脉血栓栓塞症。

❻Konstantinides S, Geibel A, Hensel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients

with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med,2002,347:1143 - 1150.
肝素加阿替普酶治疗亚大块性肺栓塞与单用肝素的比较。

推荐阅读

Dalen JE,Hirsh J,Guyatt GH(ed). Sixth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest,2001,119:1S - 370S.
美国胸科医师协会以循证原则提出的静脉血栓栓塞症预防和治疗意见。

Dolovich L,Ginsberg J,Douketis J,et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight-heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism:Examining some unanswered questions regarding location of treatment,product type,and dosing frequency. Arch Intern Med,2000,160:181 - 188.
作者等的研究证明:低分子量肝素预防复发性静脉血栓栓塞,疗效至少与普通肝素相当。LMWH 应用增多,总死亡率已取得有统计意义的明显下降,但致死性肺栓塞的发生仍未减少。

Musset D,Parent F,Mever G,et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism:a prospective multicenter outcome study. Lancet,2002,360:1914 - 1920.
疑为肺栓塞病人诊断方法的多中心前瞻性研究证明:如果肺栓塞临床概率低或中等,而螺旋 CT 及静脉超声阴性,则不做抗凝治疗可能是安全无虞的。

Perrier A,Howarth N,Didier D,et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med,2001,135:88 - 97.
作者等的研究证明螺旋 CT 对疑为肺栓塞病人的敏感性为 70%。

Wells PS,Anderson PR,Rodger M,et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging:Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med,2001,135:98 - 107.
利用先验概率模型,临床肺栓塞怀疑度低结合 D - 二聚体(SimpliRed 法)阴性,即无需再做影像检查。

(王贤才,郭聚甫,范 鲲 译;曾汉英,谭训铎 校)

第 95 章

膈、胸壁、胸膜和纵隔疾病

Bartolome R. Celli

膈

膈(diaphram)是最重要的呼吸肌,形如薄圆顶,把胸腔和腹腔分开。膈有两个部件:中心非收缩腱和由此向下向外放射发出、远端止于胸廓内缘尾限的肌纤维。膈上有一裂孔,供胸腔结构进入腹内。膈由膈神经控制,其运动神经元起于颈髓 C3 ~ C5 水平。膈的部署及其与胸廓/腹部联系,可以说明它的机械活动。膈肌收缩使腹腔内容向下移位,肋骨向外移动,形成吸气时的胸内负压。像心脏一样,膈肌的间断性收缩也要持续终生,其他呼吸肌在一定程度上也是如此。但与心脏不同,膈本身无内在收缩机制,呼吸周期是由一套复杂的中枢建构的神经元和几种外周性反馈机制控制的,并使膈与其他很多肌肉的活动协调一致。膈还参与一些非呼吸功能,如说话、大便、分娩等。膈肌血液供应丰厚,而且血管部署特点可使收缩时血流中断减至最低程度。但膈肌本身对氧的依赖性很高。

功能失常和疲劳

膈功能失常最常见于肺充气亢进时,急性的如哮喘,慢性如慢性阻塞性肺病时。充气过度使膈缩短,形态也变得更为低平,横行纤维不是正常那样对胸产生扩张作用,而是使胸廓下部向内回缩(即慢性阻塞性肺病时的 Hoover 征)。正是这些改变加上气道阻力和肺与胸壁顺应性的减低,使呼吸作功增加。如能量需要的增长超逾能量供应水平,即可陷于肌肉疲惫、呼吸衰竭的境地。

测定膈疲劳可以检测经膈压力(transdiaphragmatic pressure),或由肌电信号(electromyographic signals)做更为精密的功率谱分析(power spectrum analysis)。它们都与临床呼吸频率增加、呼吸益见浅表的简便体征相当平行。随着疲劳的增加,呼吸将由胸廓和腹部的间歇性扩张(呼吸交替)来保持,进而在吸气时腹部出现反常的内向运动。有些方法可以提高濒临疲劳的膈肌功能(表 95-1);如已因疲劳发生碳酸过多和酸中毒,应以非介入或介入性机械通气,使呼吸肌休息。●

膈运动障碍

单侧膈麻痹一般都是肿瘤对膈神经的侵袭,最常见的是支气管癌。膈麻痹亦可由于神经性疾病(如脊髓炎、脑炎、脊髓灰质炎、带状疱疹等);胸或颈椎损伤;或为良性病变的压迫(如胸骨后甲状腺、主动脉瘤、感染性物质聚集)。自心脏手术开展以来,膈神经冷却所致麻痹亦渐增多。有时膈麻痹是特发性的。如胸片发现膈叶增高,即当疑及此症,确诊需在荧屏下观察以鼻吸气和咳嗽时膈的反常运动。肺功能正常的人,一侧膈麻痹常无症状,很少需要治疗。一侧膈麻痹如有症状且不可逆,可作单侧膈折术(plication)。两侧膈麻痹一般皆为高位(C3 ~ C5)颈外伤、神经病或肌病所致。肌病可能是广泛性的(肌营养不良、多肌炎、甲状腺功能减退),亦可为限局性主要累及膈肌(酸性麦芽糖酶缺乏、胶原血管病)。很多病人病因不明。患者早期即有症状。呼吸困难的特点是仰卧位加剧,因为此时腹腔内容将膈推向胸腔,而使肺活量及氧饱和度大为下降(肺活量减少在 500 mL 以上)。荧屏检查不尽可信,因为膈肌麻痹可能滞后于辅助肌收缩时的胸廓扩张,而给人以膈仍收缩的假象。如吸气时腹肌出现反常回缩,即可疑及此症。确诊可作经膈压力测定,必要时配合肌电图记录。膈神经传导可以确诊神经病。治疗两侧膈麻痹

表 95-1

改善膈功能的治疗方法

减低机械负荷
1. 减少气道阻力(应用支气管扩张剂、治疗感染、减轻炎症)
2. 减轻充气过度状况
3. 减低呼吸需要(给氧,退烧,避免热量负荷)
提高呼吸肌收缩力和耐受力
1. 给氧
2. 改善营养
3. 改善心血管功能
4. 矫治电解质紊乱(钠、钾、钙、磷等)
5. 药物提高收缩性能(茶碱、β_2 受体激动剂、咖啡因)
6. 矫治甲状腺功能减退,停用影响收缩力的药物(氨基糖苷类)
7. 呼吸肌锻炼
改善呼吸协调性和能量保存
康复疗法
呼吸肌休息

所致呼吸衰竭,可作间歇性机械通气。有些病例如心脏手术病人,待麻痹恢复后,即可停止机械通气。永久性膈麻痹而肌功能尚完好(如高位四肢麻痹)时,膈肌起搏(diaphragmatic pacing)有救生功能。

呃逆(hiccup, singultus)是吸气时膈痉挛继以会厌紧闭所致,一般皆为自限性,但亦可持续数日至数周。多数病人皆不知呃逆缘何而起,但有时它是严重疾病的表征,如中枢神经系统病变(脑炎、卒中、肿瘤)、尿毒症、带状疱疹以及刺激膈肌的胸膜或腹部病变。但长期呃逆不已,有时是精神性的。通常呃逆都会自行消失,或在刺激性病变好转后消失。慢性呃逆或已使人精疲力竭的呃逆,可能须做局部麻醉或膈神经压榨术(后者可使膈永久性麻痹)。膈扑动(diaphragmatic flutter)为一罕见病变,膈肌以每秒1~8次节律收缩,病因和治疗皆与呃逆相似。

膈疝(diaphragmatic hernia)是通过膈上先天性薄弱处或融合不全处发生的,经食管裂孔成疝的最多(占所有膈疝70%以上),亦可由于膈肌的外伤破裂。经 Morgagni 孔发生的前疝罕见,多为肥胖患者,一般在右心膈角处以圆形阴影出现。经 Bochdalek 孔发生的后疝较为常见,特别是婴儿,左侧多见。外伤性膈疝可能由于贯通伤或腹部挤压伤。膈疝内容一般都是网膜,但也可能是胃、肠、肝(前)或肾及脾(后)。

症状轻重决定于腹腔骨内容物突出胸内程度和有无绞窄(strangulation)。膈疝可无症状,数年后才有呼吸和腹部症状发生。

膈突出(diaphragmatic eventration)可与膈疝相似,但它是肌发育不良而软弱所致膈的局部性抬高。膈突出以右前内侧部为多,常见于中年肥胖者,只要能与肿瘤作出鉴别,很少需要手术治疗。

膈疝一般是由胸片所见改变而疑及的,有时是在胸部听到腹鸣(borborygmus)。CT 扫描、胃肠造影、肝同位素扫描以及诱导气腹和随访拍片,皆有助于确诊。婴儿有膈疝征象现无症状的人,应进行观察。有时可能应由手术诊断,或解除疝囊内容物的绞窄。

胸壁

胸壁(chest wall)是呼吸泵组成部分之一,包括骨性胸廓(肋骨、胸骨、脊椎)和各种呼吸肌。除膈肌外,正常人即在平静呼吸时,也要动用肋间肌和斜角肌。其他肌肉如胸锁乳突肌、胸大肌和胸小肌、前锯肌、背阔肌、斜方肌等,在呼吸需求增加时,亦需投入活动。甚至腹肌亦需参与呼吸,即在呼气时收缩。胸廓是通气以及静态与动态肺容积的主要决定因素。此系统如被破坏,通气和通气-血流关系就会受到影响,致使血氧不足而碳酸过多。原发性胸壁病变可能由于神经肌肉装置失常或为骨性胸廓的运动障碍,前者将于本书有关篇章讨论,本处只讨论骨性胸廓的原发病变。

骨性胸廓病(表95-2)都与一类似病理生理改变有关:(1)胸壁顺应性改变,(2)可变性肺压缩,(3)通气-血流失调,(4)肺泡通气不足,(5)肺动脉高压和肺心病。临床症状包括呼吸困难,无明显咳嗽、咯痰及疼痛。体检一般即可确诊,并能协助确定肺心病之有无。

脊柱后侧凸

胸腰椎畸形是显症性胸壁畸形的最常见原因。脊柱侧凸(scoliosis)是脊柱侧向成角、旋转,按其凸出方向又有左、右(最常见)侧凸之分。脊柱后凸(kyphosis)重要性稍低,为脊柱前后向成角。

脊柱侧凸轻重程度,可由放射线片上脊柱上、下段形成的角度(Cobb 角)评估。只有此角>70°时,才会有呼吸功能改变检测到。此角>120°时就会发生呼吸困难和呼吸衰竭。凸出侧的肋骨分离并后旋,即脊柱后侧凸性隆起。凹入侧肋骨则靠拢而前移,胸部长

表 95-2

最主要的胸廓病变

脊柱
脊柱侧凸(特发性,先天性,麻痹性)
脊柱后凸
强直性脊柱炎
胸骨、肋骨、胸膜
漏斗胸
胸廓成形术
纤维胸

度亦减低。以上这些改变造成胸前壁向前膨出。

脊柱后侧凸一般都是特发性,儿童时期即已出现。四至六旬时,即可死于呼吸衰竭。如脊柱侧凸不重,亦未进行性加剧,预期寿命可能正常。肺静态容积、胸壁和肺顺应性皆减低(肺顺应性减低度较小)。通气-血流失调可致低氧血症。如脊柱侧凸进行性加重或合并感染的机械负荷造成肌肉衰竭,则血液缺氧尚可伴有碳酸过多。睡眠时血气状况可能恶化,有些情况本来稳定的后侧凸病人,亦可因此而屡见加重。

现在已有几种疗法可供选用。手术矫治包括牵引、石膏、钢柱等。主要是收到整容性效果,肺功能改善一般甚小。血氧不足者,给氧当可受益。间歇性正压呼吸增加潮气量,可使肺顺应性和肺容量获得暂时改善。慢性呼吸衰竭者,可在夜间给予呼吸辅助。努力说服患者戒烟。支气管痉挛和呼吸感染皆应积极治疗。肥胖者应减肥。

强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis)为一炎症性病变,可使肋(骨)横(突)(costotranverse)和椎关节融合,胸(骨柄)锁关节亦可受累(第 279 章)。胸廓相对固定于吸气位,呼吸运动主要即由膈-腹完成,而后者由于功能性残气量增加(或正常)而已处于不利的机械状态。但与后侧凸时不同,肺心病及呼吸衰竭甚少发生。有些病人可能发生上叶纤维化,但对气体交换的影响不大。

漏斗胸

漏斗胸(pectus excavatum)是胸骨下端的先天性畸形,造成前面肋骨的对称性弯曲。婴儿时期能引起病变,死亡率甚高。还可伴有二尖瓣脱垂。畸形严重时,心脏和纵隔组织向外移位。虽然有些病人运动时未能相应提高心排出量,但功能障碍一般不大。手术矫治主要是出于美观的需要。

胸廓成形术

胸廓成形术(thoracoplasty)是 20 世纪 40 年代至 50 年代年代治疗结核病的手术,即切除几条肋骨,使下面的肺萎缩。手术后该部胸壁即发生反常回缩。原来认为胸廓成形术生理影响甚小,实际上这些病人的心肺衰竭发生率还是增多的。

纤维胸

纤维胸(fibrothorax)亦被认为是原发性胸壁病变,因为肺本身未必受累,而是胸膜病变(如血胸、石棉中毒)引起的。由此可能导致呼吸和心力衰竭。治疗与脊柱后侧凸相似。有时胸膜切除术对胸膜纤维化所致纤维胸可能有助。

连枷胸

连枷胸(flail chest)是相邻 3 条以上肋骨双重骨折或胸骨、肋骨联合骨折引起的。吸气时连枷部分反常内陷。无效通气加重了呼吸负担,并因常伴有神经肌肉病变而使通气状况更为恶化。连枷胸最常见于胸部意外伤害及心肺复苏后。通气-血流失调和肺挫伤可使血液缺氧。多数病例皆以支持疗法为宜,关注氧合状况、清理气道和预防感染等方面。人工呼吸则应限于已有呼吸衰竭的病人。如连枷部分甚大,可考虑胸部固定。

胸膜

解剖和生理

胸膜(pleura)是由一层间皮细胞构成的,表面平整而半透明,并有结缔和纤维弹性组织以及淋巴管和血管的支持。间皮细胞有丰富的微绒毛,最重要功能是以富含透明质酸(hyaluronic acid)的糖蛋白减轻肺与胸壁的摩擦。壁层胸膜覆盖胸内壁、膈肌和纵隔,

接受体循环血液供应,有感觉神经。脏层胸膜覆盖肺表,包括叶间裂,血液供养来自低压的肺循环,无感觉神经。两层间有一潜在的虚腔(virtual cavity),含润滑液5~10 mL,以利肺的膨胀,并与胸壁贴合而帮助肺的充气。

胸水蛋白含量低(<2 g/dL),pH和葡萄糖量皆与血液相似。胸水主要是由壁层胸膜产生的,控制血管和组织间液交换的Starling作用力,也参与胸水的部分周转。胸膜壁层的静脉压与体循环相似(30 cmH_2O),胸膜脏层则取决于肺循环(10 cmH_2O)。二者的膨胀压(oncotic pressure)则皆相似(25 cmH_2O),但在胸膜腔内还要受重力影响。因此胸膜腔的情况是混合性的,在非低垂部分,Starling作用力是促使液体逸入胸腔,进入肺实质毛细血管。下纵隔、下胸壁和膈的壁层表面的小孔即"裂隙"(lacuna),似乎是向淋巴管排空的。这些胸膜下淋巴管是液体和溶质的主要通道。液体生成-吸收机制如有改变,即常导致胸水聚集。静水压增加或膨胀压减低,产生低蛋白性"漏出液"(transudates)。毛细血管或细胞逸出以及淋巴管受阻时,则为高蛋白性"渗出液"(exudates)(表95-3)。

诊断

病史和体检

疼痛、呼吸困难、咳嗽等病史虽有提示作用,实则既不敏感,亦无特异性。有些大量胸水和危重病人,这些症状都可没有。如有,疼痛常为一侧性锐痛,吸气和咳嗽时加剧。疼痛可向肩、颈或腹部放射。呼吸困难是由于肺组织受压和呼吸肌的机械性改变,因为胸水使其长度-张力关系发生了改变。呼吸困难程度与液量、胸内压及其对呼吸器和气体交换的影响有关。如肺功能改变甚微,病人对胸水当能充分耐受,而同样程度的胸水,对已有肺病的患者则可造成呼吸衰竭。体检可见患者呼吸音和运动减低(固定)。叩诊患区浊音,语颤消失。胸水上缘肺实质受压处听诊可闻由E→A的改变(支气管羊音,egobronchophony)。

表95-3

胸水聚集的发生机制
1. 微循环静脉压增高(充血性心力衰竭)
2. 微循环膨胀压减低(严重低蛋白血症)
3. 胸膜压力减低(全肺萎陷)
4. 微血管循环通透性增加(肺炎)
5. 胸膜腔淋巴管引流障碍(恶性渗漏)
6. 液体来自腹腔(腹水)

放射线检查

锐利的肋膈角变钝并向内移位,即可疑有胸膜渗漏。一侧膈肌明显抬高,或含气的胃与左肺下缘间阴影增宽,亦可提示肺与膈间有液体聚集(肺下渗漏)。后前位胸片上,液量多达300 mL亦可不显,但侧卧位时虽仅150 mL亦可见到。仰卧位(重症监护病房中病人常取此卧位)胸片亦可因液层在后而未被发现。局限在叶间隙中的液体,可能以假瘤出现,以肺小裂处最为常见,放射线征有如肿瘤。如他处有胸水,而肿块呈双面凸起的豆形,亦可提示诊断。胸膜腔内如有空气与液体聚集(液气胸),则边缘即为水平而非下凹。根据中央脏层胸膜处的水密度与外侧无血管纹理的气体透线区的鲜明对比,即可确定气胸。但小量气胸可能较难识别,呼气胸片可能有助于诊断。胸膜钙化可见斑块,切线投照可能见到,正面投照则可失察。超声及CT扫描检查胸膜和肺实质改变可能更为真切。

胸腔穿刺和胸水分析

胸腔穿刺(thoracentesis)可用于诊断,亦可用于治疗。约75%病例的胸腔穿刺是用于诊断,即使未能作出诊断,亦有助于除外其他重要病变(如脓胸)。诊断性胸腔穿刺(彩页6图95-1),所需液量相对为少(30~50 mL)。新发现的胸水,一般都应穿刺送检。诊断性胸腔穿刺虽无绝对禁忌证,但相对禁忌证还是存在的,如出血素质、抗凝治疗中、液量甚少、机械通气中、收益与风险之比甚低等。治疗性胸腔穿刺则需抽吸较大液量(但一次抽液亦不宜超逾1000~1500 mL,否则肺再扩张时可能发生水肿,特别是在张力性胸腔积液时)。

虽然"渗出液"和"漏出液"的区分并非绝对的,但作出这样的区别,亦有助于提示下一步检查和可能诊断。鉴别渗出液与漏出液,宜取得蛋白总量、乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞数加分类以及葡萄糖或pH等资料(表95-4)。**漏出液**是由于静水压与膨胀压不平衡而产生的,如心衰及低清蛋白血症时。腹腔积液亦可进入胸腔。**渗出液**(表95-5)至少需具备以下指标

中的一项：(1)胸水/血清蛋白之比 >0.5；(2)胸水/血清 LDH 之比 >0.6；(3)胸水 LDH >200 IU/L。胸水胆固醇量 >45 mg/dL，亦有助于渗出液的认定。

可由胸腔穿刺作出的诊断有癌症、脓胸、结核(涂片或培养抗酸杆菌阳性；第 341 章)、真菌感染(氢氧化钾染色或培养阳性)、狼疮性胸膜炎(LE 细胞；第 280 章)、乳糜胸(甘油三酯含量高或有乳糜微粒)、尿胸(urinothorax)(胸水/血清肌酐之比 >1)、食管破裂(胸水淀粉酶增加，pH 6.0 左右)等。由于很多诊断的检测结果都相重合，因此胸水检查还需包括抗酸和革兰染色、需氧和厌氧菌培养、细胞计数与分类、细胞学检查等。白细胞中以多形核白细胞(PMN)为主，符合细菌感染，淋巴细胞为主(特别是间皮细胞甚少时)提示结核。但淋巴细胞亦可见于淋巴瘤和白血病性渗出时。嗜酸性粒细胞无特异性，提示胸水历时已久或有空气，有时甚至只是微量空气，如因曾做胸腔穿刺所致。血性胸水如非外伤所致，最可能的原因是癌症及肺梗死(第 94 章，第 198 章)。白色胸水提示乳糜液、胆固醇及淋巴瘤。黑色胸水提示曲霉病(aspergillosis)(第 386 章)。黄绿色胸水可见于类风湿性胸膜炎(第 278 章)。胸水有腐臭味为厌氧菌性脓胸，如有氨味则提示尿胸。其他诊断性指标如腺苷脱氨酶(adenosine deaminase)对结核病有用外(见后文)，余如 β_2 微球蛋白、胸水(血清)胆碱酯酶、溶菌酶等的意义尚待阐明。胸腔穿刺的并发症有疼痛、出血(局部、胸腔、腹腔)、气胸、感染、刺伤肝脾等。治疗性胸腔穿刺时，约 50% 病人 PaO_2 暂时下降(可达 20 mmHg)。

经皮胸膜活检

原因不明性渗出性胸水，应做活检，特别是以淋巴细胞为主时，因为此时最常见的情况是癌症和结核(TB)。活检可在局麻下以钩针完成(Cope 或 Abrams 式)。禁忌证为胸水量少或为局限性(包裹性)，病人不合作，抗凝治疗或出血素质(包括氮质血症及出血时间延长)。由于胸膜病变未必是普遍性的，故需取多份样本。活检总诊断效果，癌症约为 40%，结核约 75%。

表 95-4

胸腔漏出液的特征

	绝对值	胸水/血清之比
蛋白	<3 g/dL	<0.5
乳酸脱氢酶	<200 IU/L	<0.6
葡萄糖	>60 mg/dL	1.0
白细胞数	<1000/mm³	—
胆固醇	<45 mg/dL	

表 95-5

渗出性胸水的特征和病因

试验	疾病
pH<7.2	脓胸，癌症，食管破裂；类风湿性、狼疮性、结核性胸膜炎
葡萄糖(<60 mg/dL)	感染，类风湿性胸膜炎，结核和狼疮性胸水，食管破裂
淀粉酶(>200 μg/dL)	胰腺病，食管破裂，癌症，异位妊娠破裂
类风湿因子，抗核抗体，LE 细胞	胶原血管病
补体(减低)	红斑狼疮，类风湿性关节炎
红细胞数(>5000/μL)	外伤，癌症，肺栓塞
乳糜胸水(甘油三酯 >110 mg/dL)	胸导管破坏(外伤，癌症)
活检(+)	癌症，结核
腺苷脱氢酶(>40 μg/L)	结核病

胸膜探查

未获诊断的胸水，约 5% ~10% 病例自行消失，或病因明朗化。如考虑需做诊断，可经胸腔镜取样活检(常用有视频信号的胸腔镜〈video-assisted thoracoscopy，VAT〉；第 97 章)。胸腔镜检查可在局麻下进行，诊断率甚高(>85%)。有些病例应在全麻下作开放性胸膜活检。此举的主要优点是可以取得较大样本，并可取肺组织送检。

临床表现

漏出性胸水

左右心室衰竭(第 55 章，第 56 章)、静脉高压，是漏出性胸水最常见的病因。胸水常为双侧性，一般以右侧较多，胸片可见血管充血和心脏扩大(第 49 章)。历时数月以上的慢性心衰，胸水中蛋白总量可能在3 g/dL以上。如病人发热、胸水量大且为单侧性、疼痛或有原因不明性低氧血症，皆为胸腔穿刺指

征。约5%～10%肝硬化(第156章)病人腹水可经膈上缺损或淋巴管进入胸腔,这种胸水亦以右侧为多(70%)。如有可疑,可向腹水注入放射性示踪剂,观察其在胸腔的出现。腹水减少时,胸水亦常减少(第146章)。显症性复发性胸水,有时化学性胸膜固定术(chemical pleurodesis)可能收效。约20%肾病综合征(nephrotic syndrome;第119章)病人,可因膨胀压减低(低白蛋白血症)和静水压增高而发生漏出液,多为双侧性,矫治失蛋白性肾病后,即可改善。腹膜透析(第118章)和肺不张亦可致漏出。尿胸(urinothorax)是一种罕见的单侧性胸膜漏出液,见于泌尿系统梗阻时。胸水有典型尿臭味,尿路梗阻降解后,胸水亦可消失。

渗出性胸水

感染

肺旁胸水(parapneumonic effusion)(肺炎或肺脓肿第92章,第93章伴随的胸水)是最常见的渗出病因。这样的胸水可无并发症,在抗生素治疗下自行消失,亦可发生并发症而需引流。有并发症的胸膜渗出,白细胞含量多(脓胸),革兰染色或培养阳性。无并发症时胸水一般量少,多核白细胞中量,葡萄糖量与血相似,pH >7.30,LDH <500 U/L。反之,复杂胸水多核白细胞多,常在100 000/mm^3以上,pH <7.20,葡萄糖量<40 g/dL,LDH >1000 U/L。如胸水亦为脓性,并有细菌检出,应立即引流,最好插胸管引流。复杂胸水病人如发热持续48～72小时,可能为引流不畅(如分隔为小腔),抗生素选择不当,或诊断有误。如引流无效是由于分隔为小腔,可再插管,或向胸内注入链激酶,可能收效。脓胸治疗不佳,可能由于通连支气管树(支气管胸膜瘘)或皮肤(支气管胸膜皮瘘)。如此即应开放引流,切除肋骨,胸膜剥除,广泛重建。有些胸膜感染未获控制的病人,开胸引流及胸膜剥脱可能收到回生功效。非细菌、非结核性胸膜感染罕见,如有,胸水量亦不大。真菌亦可累及胸膜,但球孢子菌病(coccidioidomycosis)例外,因其可能引起的是超敏性胸膜炎(hypersensitivity pleuritis)。

其他感染-炎症性病变

腹内病变(如上腹脓肿)亦可引起渗出性胸水,此时最常见的部位是膈下。膈下脓肿多在手术后发生,可能由于肝病或胃肠穿孔。患者常有热度,呼吸困难,一侧膈肌高位而固定。脓肿亦可发生在肝或脾内。单由抗生素未必能奏效,可能仍需引流。

胰腺炎和胰假囊肿(第145章)常能引起胸水,左侧居多,或为两侧性。胸水中淀粉酶水平高于血清,渗出液可有血色。胰病解除后,胸水亦可消失。

食管破裂(第136章)是胸膜渗出的急症病因,约半数病例是内镜检查或食管扩张所致(第132章),其他则由于异物或外伤,自发性者亦尝有之(Boerhaave综合征)。患者诉胸痛、呼吸和咽下困难。患者皆有发热,约半数病人还有皮下气肿。胸片除可证实气肿,还可显示气胸,以左侧为多。约75%病人有胸水发生,检查所见决定于胸腔穿刺时间。早期渗出液多形核白细胞增多,继以高浓度涎液淀粉酶。以后即有口腔厌氧菌进入胸腔,pH约6.0。确诊可用硫酸钡或水溶性化合物(第136章)。早期诊断立即手术治疗,存活率90%以上。如手术缝合推迟,则需应用抗生素(覆盖厌氧菌)、胃肠道外营养以及纵隔和胸腔引流。

结核病

肺结核病人(第341章)大多都有胸水,但常不明显。原发感染时的胸水为渗出液,常为单侧性,为一超敏现象。这些病人一般都发热,不经治疗亦可恢复,但约2/3病人5年内将发生活动性结核。另一种情况是胸膜下结核杆菌灶破入胸腔。临床表现有如急性肺炎(60%病例),发热、干咳(80%)、胸痛(75%)或为亚急性(慢性)发热。胸片可见小至中量渗液(4%为大量),1/3病例有肺实质病变。中度纯蛋白衍生物(PPD)试验70%病人阳性,6～8周后复试,原为阴性者亦可出现阳性反应。胸水中蛋白含量甚多(>4 g/dL),白细胞数约5000/mm^3(90%～95%为淋巴细胞)。但结核菌进入胸腔的最初几天,可能以多形核白细胞为主。葡萄糖含量可能较低,但很少低于20 mg/dL。pH范围7.00～7.30,pH >7.40几可除外结核。胸水特点是无间皮细胞可见。近来发现腺苷脱氨酶与溶菌酶的存在,与结核有关。酶联免疫吸附法(ELISA)或聚合酶链反应(PCR)检查分枝杆菌抗原,可能有助于诊断,涂片检查未能发现抗酸杆菌的病例,90%以上皆可由此较快作出诊断。闭合性胸膜活检时,多份采样送检的阳性率为50%～

80%，培养阳性率为 30% ~70%。各种方法联合应用，阳性率约近95%。开始治疗后，一般可于 2 周内退热，但亦可持续 6 ~8 周。胸水一般可在 6 周内消失，但亦可持续3 ~4月。病情极重时，短程皮质类固醇治疗可能有助。手术引流及胸膜剥脱偶亦需要。

其他感染性胸水

厌氧菌伊氏放线菌（*Actinomyces israelii*）所致放线菌病（第 337 章），可致化脓性胸水而向胸壁膨出，并溃破引流。溢液中可能发现硫黄颗粒（黄白色或褐色菌丝交织）。诺卡菌感染亦甚常见（第 338 章），胸水一般为脓性，多形核白细胞为主，治疗首选磺胺药。胸膜曲霉病（第 386 章）罕见，进行性侵袭性曲霉病时，胸膜常因炎症而增厚。寄生虫病所致胸水也不常见，但在来自第三世界的美国移民中发现亦在增加。并殖吸虫病（第 403 章）患者约 48% 胸膜增厚或有胸水，葡萄糖含量低（ <10 g/dL）、LDH 高（ >1000 U/L）及 pH 低（ <7.10）为其胸水三联征；补体结合抗体 >1:64 即可诊断。阿米巴病和棘球绦虫病都是胸膜渗漏的罕见病因。

出血

胸腔明显出血（血细胞比容 >20%）一般见于外伤、血液病、肺梗死及胸膜恶性损害时。左侧气胸特别是伴有纵隔增宽时，可能提示主动脉破裂。胸腔内血液常不凝固，如出血量少，可以由淋巴管迅速清除。胸水较多时应插管引流。持续出血则应手术矫治。

乳糜胸

胸导管淋巴（乳糜）渗漏，最常见原因是纵隔恶性损害（50%），特别是淋巴瘤。乳糜胸（chylothorax）亦可由于胸腔手术（20%）及外伤（5%）。缓渐增长的黄色指甲、淋巴水肿和胸膜渗漏的三联征（黄甲综合征，yellow-nail syndrome）是淋巴管发育不良或扩张所致。由于乳糜是在后纵隔中聚集，故乳糜胸可能存在多日，直至纵隔胸膜破溃时才见出现。常为乳样，可能误作胆固醇胸水或胸水中白细胞含量甚多。诊断乳糜胸的最佳条件是甘油三酯浓度 >110 mg/dL，少数病例在 50 ~110 mg/dL 范围。主要并发症是营养不良和免疫功能减低，因为脂肪、蛋白和淋巴细胞可因反复胸腔穿刺或胸壁插管引流而匮乏。治疗为胸腔引流和减少乳糜形成，包括静脉高营养、减少脂肪经口摄入、采用中链甘油三酯（直接吸收到门脉循环）等，外伤性乳糜胸应考虑结扎胸导管；肿瘤所致时，治疗应侧重在原发病因上。

免疫病因性胸水

临床约 5% **类风湿性关节炎**病人有胸膜炎（第 278 章），尸检资料有胸膜受累者则可达 50%。男子居多，起病后 5 年内出现，但也有在关节病发生前 20 年即有胸水的。胸水为渗出液，葡萄糖量低（ <30 mg/dL）、pH 低、LDH 高。补体水平常甚低，而类风湿因子效价则甚高。患者可诉胸膜炎样疼痛和呼吸困难。发热不多，这与狼疮性胸膜炎不同。胸水不会很快消失，而是持续多月甚至数年。主要并发症是纤维化而使肺被围困。治疗推荐抗炎药和皮质类固醇。约 5% **系统性红斑狼疮**（第 280 章）病人以胸膜炎胸痛或胸水起病，而在本病过程中有此症候的患者则可达 50%。常见症状如疼痛（86%）、咳嗽（64%）、呼吸困难（50%）、胸膜摩擦音（71%）和发热（57%）。胸水为渗出液，多数病例的胸水 pH 及葡萄糖含量皆正常。溶血补体减低，C3 和 C4 尤甚，可有典型 LE 细胞出现。如胸水中抗核抗体之比 >1:160，即可能为狼疮性胸膜炎。狼疮性胸膜炎很少自行消失，但在皮质类固醇治疗开始后，则常于 2 周内消失。此外，结节病（第 91 章）、Wegener 肉芽肿病（第 284 章）、Sjögren 综合征（第 282 章）和成免疫细胞性淋巴结病等，偶亦可致胸水。

其他情况

铍中毒（第 88 章）常有胸膜病变，胸水常在一侧，量少，血性。细胞数 $<6000/mm^3$，多形核或单核细胞为主。嗜酸性粒细胞增多至达白细胞数 50% 者亦有记载。如有铍接触史，即可疑及此症。如有胸膜斑块，则除外恶性间皮瘤可能不易，应每 2 ~3 年随访一次。胸水可望在 1 月至 1 年内消失，90% 以上病例肋膈角变钝，胸膜弥漫性增厚者约 50%。斑块钙化发生迟（接触后 20% ~40%）。约 5% 病人肺实质亦有铍病。

Meigs 综合征的三联征为卵巢良性纤维瘤或其他肿瘤、腹水及大量胸水(常在右侧)。最常见于绝经后妇女,症状为胸痛、不适及腹围增加。腹水经膈上小缺陷或淋巴管逸入胸腔,常为渗出液,单核细胞甚少。如疑及此症,可由盆腔检查或腹 - 盆 CT 扫描证实卵巢肿瘤。肿瘤切除后,胸水可在 2 ~3 周内消失。

尿毒症(第 117 章)可致多浆膜炎(polyserositis),一般为血性胸腔渗出液,治疗尿毒症即可使之消失。诊断上注意应与尿胸或肾病综合征所致胸水鉴别。如有症状(呼吸困难、咳嗽、胸痛),可能应反复胸腔穿刺。

其他病因所致炎症性胸水如放射治疗、食管(静脉曲张)硬化治疗、肠饲误置,以及药物诱导的胸膜病(如呋喃妥因、丹曲林〈dantrolene〉、美西麦角〈methysergide〉、氨甲蝶呤、丙卡巴肼〈procarbazine〉、胺碘酮、丝裂霉素、博来霉素、米诺地尔〈minoxidil〉等)。普鲁卡因酰胺、肼屈嗪、异烟肼和奎尼丁等与一种狼疮样综合征有关,停药后有关症候即可消失,但有时须用皮质类固醇。

恶性损害

恶性胸水可能 是 60 岁以上病人胸膜渗出的最常见病因。以肺癌侵袭最为常见(第 198 章),乳腺癌(第 204 章)发生胸水的最常见机制是通过肝转移或侵入胸壁淋巴管。卵巢癌(第 205 章)和胃癌(第 198 章)所致者约 5%,还有约 7% 病例发现胸水时,原发瘤位于何处尚未获悉。患者可无症状,或有咳嗽、胸痛、呼吸困难。胸水为渗出液,红细胞(30 000 ~ 50 000/mL)和单核细胞(淋巴细胞 $>50\%$)含量皆多。有些病例(5% ~ 10%)为漏出液;约 1/3 病例 pH <7.3,或葡萄糖量 <60 mg/dL。约 60% 病例细胞学检查阳性,活检阳性率亦仅 70%。如诊断仍存疑,可再做胸腔穿刺。恶性胸膜渗出预后殊差,但乳腺癌和小细胞癌除外,二者治疗后尚可暂时收效。除胸膜切除或磨损①外,控制复发性恶性渗出的最好方法,是胸腔插管引流后,注入四环素、滑石或甲羟孕酮(medroxyprogesterone)。

淋巴瘤(特别是非 Hodgkin 型淋巴瘤;第 195 章)亦可因肿瘤向胸膜蔓延而发生渗出性胸水。侵入纵隔造成淋巴管阻塞和胸水,以 Hodgkin 型淋巴瘤(第 194 章)较为常见。淋巴瘤所致胸水,预后虽不肯定,但化疗常能收效。

恶性间皮瘤

80% ~90% 恶性间皮瘤(malignant mesothelioma)患者,都先有铍接触史。患者可以呼吸困难、咳嗽、消瘦和疼痛出现。但抽烟不是此瘤的危险因素。肿瘤常将其下肺组织围困。胸水可能数量极大,常为血性,70% 病例的 pH <7.30。细胞学检查结果常有争议,因为即使阳性,间皮瘤与转移癌的鉴别可能亦甚困难。透明质酸水平增高以及活检组织的特异染色和电镜检查,可能有助于诊断。诊断后中位数存活时间为 8 ~ 12 个月。恶性间皮瘤可能与良性间皮瘤混淆,后者组织学表现为纤维瘤,肿瘤可增长至甚大,有蒂(故可随体位改变而移动),常伴有肥大性肺源性骨关节病及杵状变,治疗为手术切除。但恶性间皮瘤只宜化疗。

气胸

气胸(pneumothorax)是指胸腔积气,原因可能为:(1)脏层胸膜破溃,肺内气体逸出;(2)胸壁、膈、纵隔或食管贯通伤;(3)脓胸时微生物产生的气体。气体源出于肺时,可能是在无已知病变存在时破溃的(单纯性气胸),亦可为肺实质病所致(继发性气胸)。

单纯性自发性气胸最常见于素称健康的 20 ~ 40 岁男子,为肺尖处胸膜下肺大疱破溃所致。右肺发生较多,常见复发(同侧 30%,对侧 10%)。患者常以急性疼痛、呼吸困难(与气胸量有关)和咳嗽而来就医。查体可见呼吸音及语颤减低,对侧反响增强。胸片典型改变为脏层胸膜线,轻度气胸可能需在呼气或侧卧位时拍片才能看出。25% 病人有小量胸水(有时为血液)。**张力性气胸**(tension pneumothorax)(气体通过"球阀"〈ball-valve〉渗漏而发生的高正压气胸)可致纵隔移位,影响循环。无症状的小量气胸(小于一侧胸部的 20%)只需观察,因为气体可在 7 ~ 14 日内吸收。大型气胸则可作抽气治疗。气胸占一侧胸部 50% 以上,或有症状,或为张力性气胸,则应胸腔插管并与吸引器或水封瓶相接。插管保留 2 ~ 4

①pleural abrasion,即造成人为创面促使胸膜粘连。
——译者

日，直至渗漏处封闭。由于复发屡见，可能应做化学性胸膜固定或手术矫治。

继发性或复杂性气胸系外伤或肺部病变所致。最常见的原因是广泛性肺气肿，而脓肿破裂脓液逸入胸腔，则可致脓气胸（pyopneumothorax）。次常见病因有哮喘（第84章）、某些间质性肺病（特发性肺纤维化、嗜酸性粒细胞增多性肉芽肿病、结节性硬化；第89章，第91章）、肿瘤（肉瘤、支气管癌；第198章）以及某些罕见病如Marfan和Ehlers-Danlos综合征（第276章）和子宫内膜异位（月经性气胸）等。医源性损伤（如中心静脉插管）和气压伤（第101章）是重症监病房（ICU）的常见原因。患者应住院，胸壁插管，因为肺很少会自行扩张，而气胸所致肺储备的减低，可能影响通气功能。手术则不可轻动，因为并发症发生率甚高，但对某些病人可能亦有回生之功。在通气支持下发生的气胸，皆为张力性，应立即胸腔插管。如支气管胸壁瘘持续存在，则有小量通气经此发生，故应增加通气量以弥补此处损失。渗漏严重者，高频低压通气或胸管同步封闭当有助益。插胸管的常见并发症有肺复张性水肿、肺损伤或梗死、皮下气肿、出血和感染等。

纵隔

纵隔（mediastinum）是胸中部分隔左右胸腔的解剖空间。下限为膈肌，上为胸骨上胸腔出口。在纵隔的狭小空间内，包括几种重要结构，故纵隔异常能引起重要症状。就临床角度而言，可将纵隔分为前、中、后3部分（图95-2）。**前纵隔**包括胸腺、甲状腺和甲状旁腺胸骨下延伸部分、血管、心包和淋巴结。**中纵隔**为心脏、大血管、气管、主支气管、淋巴结以及膈神经和迷走神经。**后纵隔**内为脊柱、降主动脉、食管、胸导管、奇和半奇静脉、迷走神经下部、交感神经链和后纵隔淋巴结。

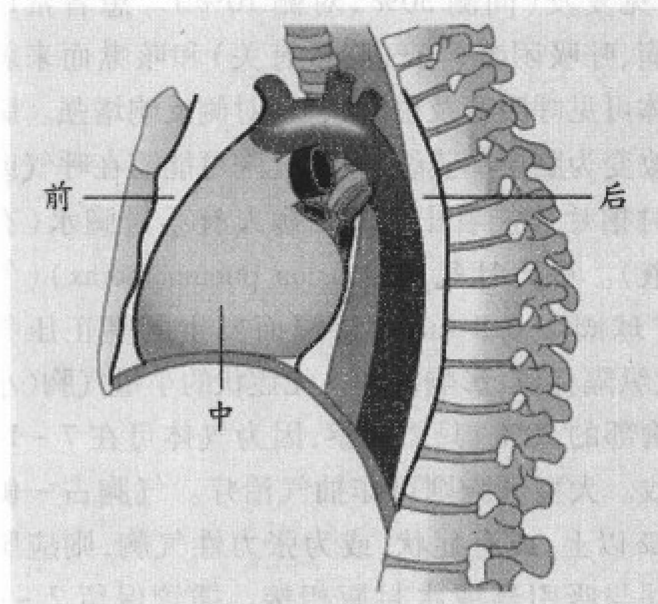


图95-2 纵隔的解剖区间。前区后界心包，升主动脉和头臂血管，前为胸骨。中区自前区后界延伸至心包后缘。后区自心包缘延伸至背侧胸壁。

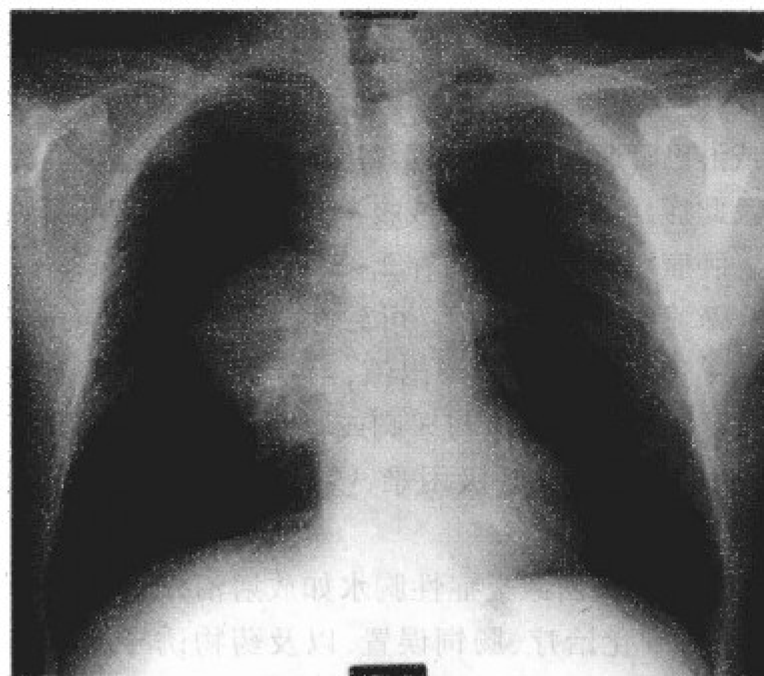


图95-3 前纵隔肿块病人的后前位胸片。

症状和体征

纵隔肿块多无症状，而是由于其他原因拍摄胸片时意外发现的。最常见症状是胸痛、咳嗽、声音嘶哑和呼吸困难，喘息、咽下困难，Horner综合征则较少见。有些综合征偶亦与原发性纵隔损害有关。重症肌无力（myasthenia gravis；第463章）约50%病例为胸腺瘤（thymoma）所致。间皮瘤、纤维肉瘤和畸胎瘤（teratoma）可见低血糖症。甲状旁腺肿瘤（第260章）可致血钙增高，神经性肿瘤则有神经症状。查体常无特异性改变。肿块可能阻塞上腔静脉而致面部水肿、静脉扩张和上肢水肿。肿块侵袭气管、食管和大血管，可能造成危及生命的后果。

诊断

纵隔肿块胸部平片大多即可发现（图95-3，图95-4）。但开始检查仍首选CT（图95-5），以充分

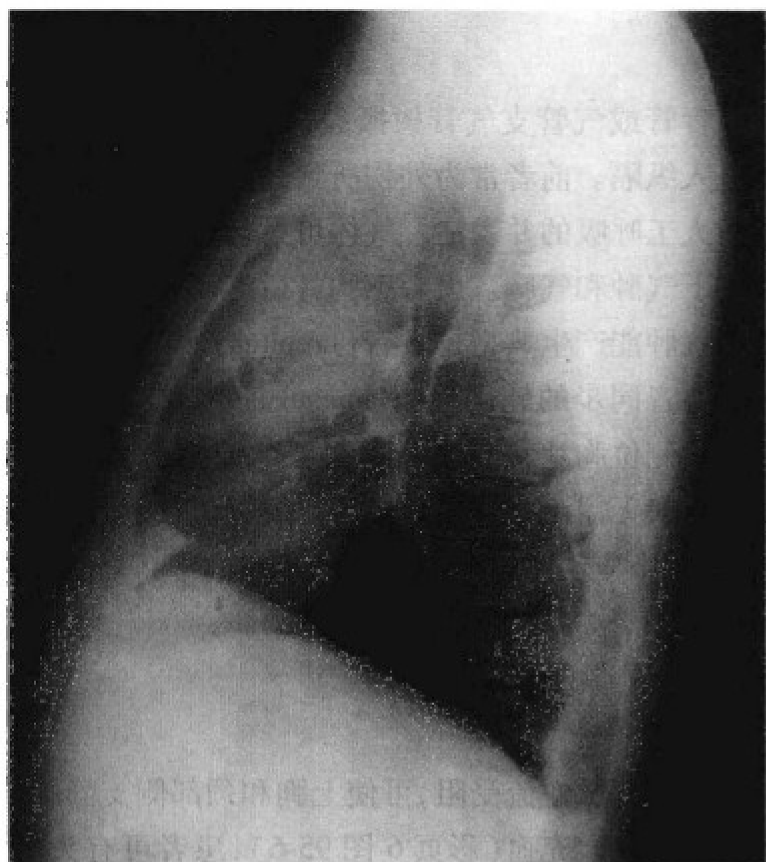


图95-4 上图同一病人的侧位胸片。

揭示纵隔结构。如病人无症状,而由CT(有时应做造影增强)获得的非介入性检查资料提示为一良性病变,则进行周密随访即可。放射线检查可能包括血管造影和食管造影。磁共振成像(MRI)作用亦在研究中,以此检查血管和血流,无需再以造影剂增强。有些病例可能需取材做组织学诊断。前、中纵隔损害,可由纵隔镜检查(mediastinoscopy)或纵隔切开术(mediastinotomy)进入。中、后纵隔损害以及考虑以手术治疗为宜的损害(即肺癌),可能应做胸腔切开

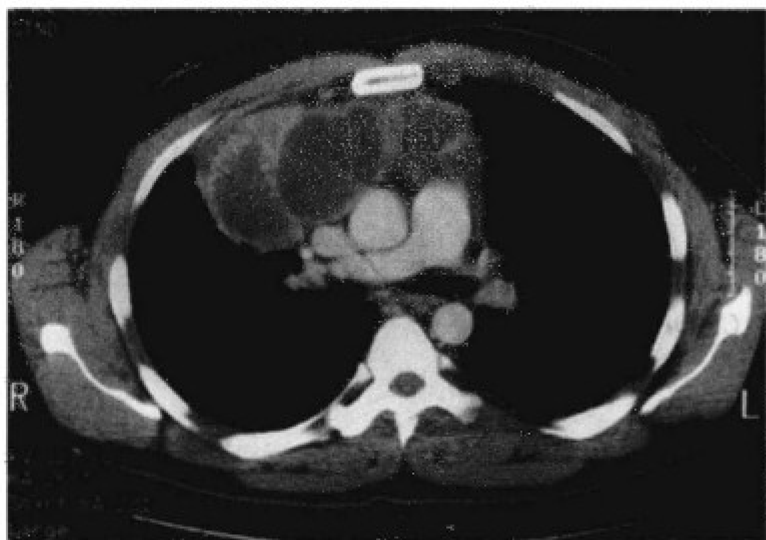


图95-5 上图同一病人的CT。肿块被确认为一皮样囊肿(dermoid cyst)。(波士顿圣伊丽莎白医疗中心放射科 Paul Palefsky, MD 及 Barbara Balkin MD 惠赠。)

表95-6

纵隔肿块的最常见病因

前纵隔	中纵隔	后纵隔
胸腺瘤	淋巴瘤	神经性肿瘤
淋巴瘤	癌	肠囊肿
畸胎瘤	囊肿	食管损害
甲状腺动脉瘤	动脉瘤	膈疝(Bochdalek 式)
甲状旁腺动脉瘤	疝(Morgagni 式)	

术。CT引导下直接针刺抽吸取样,亦甚适用,很多医疗中心已列为首选项目。

纵隔疾病举要

肿瘤(表95-6)

老年人纵隔肿块的最常见病因是转移癌(以支气管癌居多)。青年人中,原发性纵隔病变则较多见。

后纵隔中最常见的是神经性肿瘤(20%)。最常见症状是非特异性胸痛和干咳,偶有肋间神经、气管和支气管受压征象。肿瘤多为良性,起于神经鞘(神经鞘瘤〈neurilemoma〉,神经纤维瘤)或交感神经节细胞(神经节瘤〈ganglioneuroma〉)。成纤维细胞瘤(neuroblastoma)(交感神经节细胞的恶性肿瘤)预后比发生在肾上腺的同样肿瘤要好。神经纤维瘤可能与von Recklinhausen病(第459章)有关。神经节瘤和成神经细胞瘤都能分泌激素,引起潮红、腹泻和高血压。嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma;第241章)偶亦见于纵隔。神经性肿瘤应予切除,成神经细胞瘤术后尚需放疗。

淋巴网状内皮细胞性

胸腺瘤(thymoma;第463章)位于前纵隔上部,约占纵隔肿瘤的20%。2/3皆为恶性。40%病人有重症肌无力,其他癌旁症候如Cushing综合征、顽固性贫血、低丙种球蛋白血症等,亦有报道。一切胸腺瘤都应视为恶性,切除后尚需继以放疗。淋巴管肿瘤亦可起于前纵隔(17%)。Hodgkin型淋巴瘤(第195章)最为常见,预后也最好。非Hodgkin型淋巴瘤(第195章)、浆细胞瘤(plasmacytomas;第196章)和血管瘤性淋巴错构瘤(angiomatous lymphoid hamartomas)

等临床征象亦相似，而预后则较差。畸胎瘤性肿瘤（teratomatous tumors）亦在前纵隔，约占纵隔肿瘤10%，其中1/3是恶性的。胚胎学和组织学上皆与胸腺有关。囊状畸胎瘤较多，可含鳞状细胞、毛囊、汗腺、软骨等物和线样钙化。胸内甲状腺肿（10%）常为甲状腺的良性结节性或滤泡性增大（第239章）。3/4病人是以喘鸣、咳嗽和呼吸困难出现。胸内甲状腺肿位于前纵隔者最多，偶可引起上腔静脉综合征。良性囊肿常无症状，偶见于胸片。支气管囊肿环绕气管旁区或隆凸处，见于中或后纵隔，内蓄液体，衬以呼吸上皮和软骨，但不与气管支气管树沟通。心包囊肿（第74章）见于前纵隔和肋膈角处。内含清液和扁平内皮与间质细胞，衬以普通纤维壁。肠囊肿位于后纵隔，衬有胃或肠上皮。所有囊肿皆可感染、出血或溃入纵隔、胸腔。

血管肿瘤可能原发于纵隔。血管错构瘤（vascular hamartomas）、淋巴管瘤和血管瘤都是良性瘤，而血管外皮细胞瘤（hemangiopericytomas）则为恶性。间叶良性（脂肪瘤）及恶性肿瘤（脂肉瘤、间皮瘤、横纹肌肉瘤〈rhabdomyosarcoma〉和间叶瘤〈mesenchymoma〉）偶亦以纵隔肿块出现。

膈疝亦可以纵隔肿物出现。经Morgagni孔自胸骨后突出或由Bochdalek孔而自后外侧处突出。但最常见的是从食管裂孔突出。突出成疝的脏器中如有气体，则甚易作出印象诊断。

纵隔积气

食管或气管支气管树撕裂，肺泡破裂，皆可有气体进入纵隔。前者常为外伤所致，肺泡破裂则可自发或为人工呼吸的并发症。气体可潜行至颈和躯体，形成皮下气肿和气胸。患者感胸骨后疼痛和呼吸困难。皮下气肿能产生典型捻发音（crepitus）。听诊可以听到与心音同步的轧砾声（Hamman征）。心功能偶亦受累。侧位胸片常有诊断意义。单纯性自发性纵隔积气一般无需治疗，即可消失。如甚严重或为脏器破裂所致，则应手术引流和修复。

上腔静脉综合征

上腔静脉血流受阻，可使上胸和颈部侧支静脉扩张，面部浮肿、充血（彩页6图95-6），患者可有头痛、呼吸困难和咽下困难、喘息等症状。最常见的病因是癌症，70%以上皆为支气管癌所致，其次（相去甚远）为淋巴瘤。纤维性纵隔炎见于肉芽肿性病变如组织胞浆病（第379章）、结核病（第341章）后，亦可与口服美西麦角（methysergide）有关。主动脉瘤（第75章）和胸骨后甲状腺（第239章）是上腔静脉综合征相对良性的病因。由于血管扩张，介入性操作应予禁忌。另从他处取样送检，而在获得纵隔组织前，应先作放射或化疗。●

A级论证文献

❶Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicenter randomised contrilled trial. Lancet, 2000, 355: 1931 - 1935.
早期应用非介入性通气治疗一般呼吸病房中慢性阻塞性肺病多中心随机对照试验。

❷Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stent for suprior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. Cochrane Database Syst Rev, 2001, 4: CD001316.
类固醇、放疗、化疗和支架，治疗支气管癌时上腔静脉阻塞。

推荐阅读

Celli BR. Respiratory management of diaphram paralysis. Semin Respir Crit Care Med, 2002, 2: 275 - 281.
膈麻痹的呼吸处理。复习文献，讨论一侧和两侧膈麻痹的病因和治疗。

Khalil MY, Mapa M, Shin HJ, et al. Advances in the management of malignant mesothelioma. Curr Oncol Rep, 2003, 5: 334 - 341.

恶性间皮瘤处理的新进展。
Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med,2002,346:1971 - 1977.
讨论胸水的临床诊疗途径。
Management of Spontaneous Pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest,2001,119:590 - 602.
美国胸科医师学会就自发性气胸的处理发表的权威意见。
Maskell NA, Butland RJ. BTS guidelines for the investigatiob of a unilateral pleural effusion in adults. Therax,2003,58(Suppl 2):118 - 1117.
成人一侧胸水的检查途径。

(**王贤才,郭聚甫,范 鲩** 译;曾汉英,谭赞铎 校)

第 96 章

阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气综合征

Kingman P. Strohl

定义

阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气综合征（obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome）是一种睡眠障碍，特征为睡眠时上气道复发性部分或完全闭合及与此伴随的神经行为症状。当睡眠诱导的上气道不稳定情况消失后，这种障碍也不复存在。

阻塞性呼吸暂停时，虽然仍在努力呼吸，但鼻和口腔处皆无气流。如气流及呼吸动作皆无，则为**中枢性或非阻塞性呼吸暂停**。但阻塞性和中枢性呼吸暂停也不一定都是彼此无关的。很多成年人就表现为**混合性呼吸暂停**，即中枢性和阻塞性形式都有。在呼吸暂停的一次性发作期间，可以看到一段无呼吸动作的时候，继以呼吸动作的出现，但仍无气流通过。此外，在同一夜间，病人可有持续 10 秒钟以上的中枢性、混合性和阻塞性呼吸暂停出现。

低通气（hypoventilation）指气流减低 50% ~ 80%，发生机制与呼吸暂停相似，由此导致动脉 CO_2 增加、O_2 减低，同时病人由睡眠中清醒；像呼吸暂停一样，呼吸不足亦可由于呼吸运动减低或上气道部分阻塞。打鼾（snoring）是气道的一种部分阻塞，它使气流受限，呼吸运动增加，可能造成通气不足而使病人从睡眠中醒来。

病因

睡眠及其与呼吸控制系统的相互作用，使上气道输送气体进出肺的功能失去稳定性。睡眠期间，鼻咽、口咽发生部分或完全阻塞（图 96-1）。阻塞使呼吸运动的起伏加剧，气体交换减少，睡醒或改变睡眠状态时消失。呼吸受阻、缺氧和碳酸过多以及睡眠不完整，引起此症的有关症状和体征。

发病率和患病率

总患病率约 2% ~4%，男子为多（2 ~4∶1）。与睡眠性呼吸暂停有关的白天瞌睡过多（2% ~4%），比发作性睡病（narcolepsy）（0.02% ~0.16%）的患病率高得多。

临床调查发现老人中发生较多（20%），但这些估计还要考虑到伴随疾病和同时用药的影响。非常健康的老人很少有睡眠症状和异常。肥胖者发生率可达 85%。阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气还与高血压、卒中和心脏病有关（见后文），有这些情况的病人，阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气综合征发生较多。

流行病学

健康志愿者显示阻塞性呼吸暂停发生在开始入睡或睡眠的一些阶段。暂停出现时间一般不到 10 ~ 15 秒，不会重复出现。有时呼吸暂停时间较长，可达 30 秒，特别是在快速眼动期（REM）睡眠。这些情况一般不伴有觉醒和睡眠状态的改变。健康者的短暂睡眠性呼吸暂停，无性别差异。

美国一项调查表明：9% 妇女和 27% 男子的呼吸暂停低通气指数（AHI）在 5 以上（见本章后文“**睡眠监测**”节），这个数据被认为是正常“阈值”，但很多人的 AHI >5，并无症状，亦无显见病变。但社区调查提示：AHI >5 并有症状的人（男约 4%，妇女 2%），发生意外、病废和高血压的较多。

打鼾据信是发生阻塞性睡病的前驱征象。打鼾

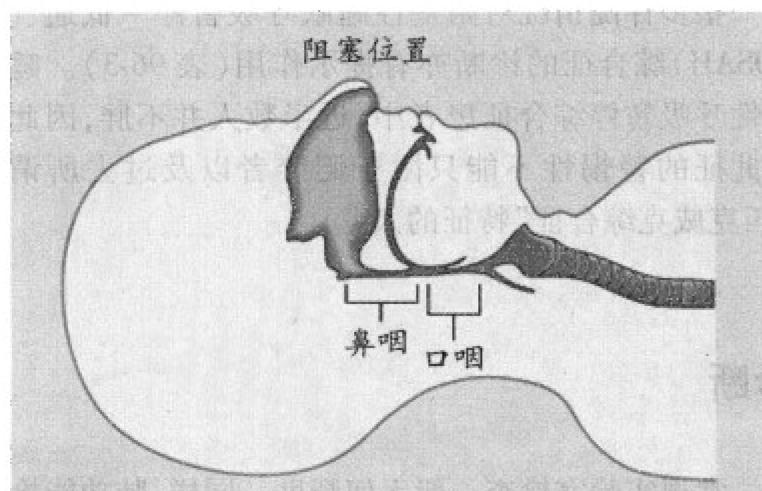


图96-1 人睡时气道阻塞的可能部位。清醒时上气道检查正常的病人,显示为鼻咽或口咽的功能性狭窄(重度打鼾或阻塞性呼吸不足)或完全关闭(阻塞性呼吸暂停),也可能两种情况都有。肌肉激活即可使气道关闭缓解,常与觉醒相随。

随着年龄的增长而明显增加,65岁以上老人中,约45%男子和30%妇女打鼾。打鼾者的高血压和糖尿病发病率约高出1倍,即使在对年龄和肥胖进行校正后也是如此。阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气综合征的成年病人中,有剧烈打鼾史的达80%~85%,AHI>5的概率也增长7倍。

发生机制

呼吸的节律性周期是由脑干内各组神经元的相互作用决定的,供应上气道肌的脑神经传出活动由疑核调节,延髓背核则调节发往胸壁肌的神经冲动。桥脑和桥上区的下行通道能影响延髓中这些呼吸神经元组,还受睡眠-觉醒周期的影响。

睡眠改变上气道肌肉对化学和非化学反射激活的敏感性,比膈肌的影响更大。

阻塞性睡眠呼吸暂停-呼吸不足综合征的一项必有特征是:睡眠期间呼吸暂停的反复出现。呼吸暂停的原因是:兴奋性刺激减低;来自心血管系统、肺和胸壁以及通过其他躯体和内脏传入的抑制反射,对呼吸的主动抑制作用;正常情况下无需化学驱动即可保证呼吸运作的反射消失。由于呼吸反馈性调控失去稳定性而发生的复发性呼吸暂停,使呼吸成为周期活动而非保持在稳定的水平。呼吸冲动的周期性改变可使上气道失去稳定性,胸壁和上气道肌肉的机械性输出时相或幅度不一致,也会发生这种情形。

气流通过的管腔小和气道壁可塌陷性,是发生阻塞性呼吸暂停必有的机械特征。对抗梗阻的奋力吸气,造成心排出量、脑血流和血压的起伏波动。

阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气综合征尚未鉴定到基因病原,但这方面的研究也在推进。患者家族成员中,发生与呼吸暂停有关的症状和每小时睡眠期间发生的呼吸暂停次数,比年龄、性别和社会经济情况相当的对照家族高出2~6倍。美国黑人发生睡眠性呼吸暂停,与颅面结构(下颌长度和头型)有关,而白人家族则以肥胖的影响更为明显。在社区成人抽样研究中,有一项报道指出睡眠障碍性呼吸与载脂蛋白E ε-4多态性(apolipoprotein E epsilon 4 polymorphism)有相关性,而此物又是Alzheimer病和心血管风险的遗传标志。动物模型不但证明颅面风险的遗传性,而且提示通气驱动、周期性呼吸(即通气的周期性起伏)和睡眠-觉醒周期变异,是由基因操纵的。敲除肥胖素(orexin)的小鼠丧失对睡眠-觉醒周期和警觉性的调节,提示个体对睡眠支离破碎(sleep fragmentation)的反应不同,与遗传因素有关。在遗传性肥胖的动物模型中,通气控制与遗传背景的关系更甚于脂肪的聚集与分布。近顷家族性风险研究也指出:肥胖与阻塞性睡眠性呼吸暂停的表达,重合性只有17%。因此临床所见肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停-呼吸不足综合征的相关性,未必只是来自肥胖或脂肪沉积,而可能是反映二者的内在遗传素因。

临床表现

阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气(OSAH)综合征的主要特征是断续性响亮鼾声、夜间气哽或气喘,白天疲困,注意力不集中等(表96-1)。有一种病人8项

表96-1
阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气综合征定义

睡眠时发作性上气道阻塞反复觉醒并有:白天瞌睡过多(无其他因素可资解释)及以下两项以上情况:
断续性响亮鼾声
夜间气哽、气喘、喷鼻息
夜间反复醒来
睡眠不能恢复活力
白天疲困
精神难以集中
并为
彻夜睡眠监测所证实:
每小时发生呼吸暂停或不足5次以上

表 96-2

EPWORTH 睡眠分级

在以下情况时你会打盹或入睡而并非感到疲困吗？这是指你近来的一般情况。即使近来你没有过这些情况，也请说明这些会影响到你吗？按以下评分，选择在各种情况下最适合你的数字：

0＝从不打盹
1＝打盹概率低
2＝打盹概率中等
3＝打盹概率高

情况	打盹概率
坐着看书	______
看电视	______
在公共场合(剧院或开会)坐着不动	______
搭乘汽车一小时(不间断)	______
下午情况允许时躺下休息	______
坐着与人交谈	______
午饭后(未饮酒)静坐	______
在汽车中通行受阻暂停数分钟	______
总计	______

由 Johns MW. A new method for measuring day time sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep, 1991, 14: 540－545.

调查表即 Epworth 睡眠分级(ESS: 0～24)，常用于随访不活动期间瞌睡即打盹程度(表 96-2)。白天瞌睡过多可分为以下 3 型：

轻型 只在休息时或无需用心关注时打瞌睡，如静卧室内、看电视、阅读、搭车旅游等情况时。对社交和工作影响甚微或无。ESS 一般＜12。

中型 需要一些关注的活动中也有睡眠发作。如在参加演奏会、开会、看演出之类活动中入睡。由于症状已影响到社交和工作，因此必须尽量避免可能入睡和令人难堪的情况。ESS 常在 12～17。

重型 至少需要中度关注的活动时，也会昏昏入睡。如吃饭、谈话、走路、开车时难以控制的入睡。这样的症状会使社交和工作受到明显影响。家属对这种程度瞌睡的不良后果，也许比患者本人更为警觉。ESS＞17。

阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气综合征时，睡眠症状(打鼾、呼吸停顿、睡眠不安)的发生频度和白天思睡程度，与夜间醒来次数和时间长度大致平行。多数时候里，这些症状的慢性和警觉性，能使病人对此作出准确的报告。女子常诉述疲困或头脑不清楚，男子则常说昏昏欲睡。应该以直接提问的方式了解睡眠症状，并与疲困作出区别。在了解病人的睡眠习惯时，必须区分睡眠或药物与其他原因所致思睡。

很多伴随情况对阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气(OSAH)综合征的诊断亦有提示作用(表 96-3)。睡眠性呼吸暂停综合征患者中，近半数人并不胖，因此对此征的警惕性不能只限于肥胖者以及过去所谓“匹克威克综合征”特征的人①。

诊断

常规实验室检查一般无何帮助。同样，肺功能检查除肥胖有关改变外(肺容量稍有减低，补呼气量减低较多)，亦无何异常。如无上气道及呼吸症状，则气流－容量环亦不致有何改变。常规测定甲状腺功能并无帮助。但成人如有新发末梢水肿，有些检查项目是可以选择进行的，如动脉血气分析，甲状腺功能，超声心动图，胸片等。

心脏病患者易有睡眠障碍性呼吸。在较大系列病例中，约 25% 是有阻塞性睡眠呼吸暂停的，有复发性中枢性呼吸暂停即 Cheyne-Stokes 呼吸的百分数也与此同。慢性阻塞性肺病(第 85 章)时，如碳酸过多已非肺机械功能改变所能解释，应想到阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气综合征的可能。阻塞性肺病患者很少发生碳酸过多，除非 1 秒钟用力呼气量(FEV_1)减至预期值 50% 以下。原因不明性右心衰竭和肺动脉高压(第 64 章)病人，应了解有无睡眠障碍性呼吸改变。此外，有此综合征病人可能误作原发性心脏病而加以治疗，因为在睡眠期间只发现心律失常，而未监测到呼吸紊乱。

表 96-3

阻塞性睡眠呼吸暂停－低通气综合征常见伴随特征

肥胖
下颌或上颌发育不良
系统性高血压
肺动脉高压
扁桃体肥大
睡眠支离破碎
睡眠相关性心律失常
夜间心绞痛
胃食管反流
影响生命质量

①Pickwickian syndrome，英国狄更斯著《匹克威克外传》中的主人公，是位嗜睡的红脸胖子。

——译者

睡眠监测

确诊试验是在病人睡眠期间对病人进行呼吸和气体交换连续测定。睡眠分期需监测脑电图(EEG)(一般用2~3个导联)、颏肌电图(REM时活动减低)和电眼图(EOG)(检测REM)。同时做心电图记录亦有助益,可以了解呼吸暂停期间有无心律失常发生。

其他记录参数包括非介入性血氧测定(观察下降幅度是否超逾基线的3%)、肢体肌活动(注意非呼吸性原因所致觉醒)和体位(注意是否只在仰卧时出现呼吸暂停)等。有些病人可能还需测定食管压力,以确定是否由于吸入气流受限致有短暂觉醒或氧饱和度下降3%以上。

表示睡眠时呼吸障碍的综合评估是呼吸暂停-低通气指数(AHI),即睡眠时呼吸暂停和呼吸不足总发生次数,除以睡眠时间。AHI值可按不同睡眠期计算。另一监测术语是呼吸紊乱指数(RDI),主要是指每小时中氧饱和度下降3%的次数。如作脑电图检查,可计算觉醒指数(AI)。睡眠期间每小时觉醒次数可能与AHI及RDI有关,但有些呼吸暂停或呼吸不足的出现(约占20%)并未同时觉醒,或有其他觉醒原因。睡眠期间醒来次数和呼吸紊乱本身,不是提示病变的重要指征,倒是瞌睡症状更能反映治疗收效如何。

鉴别诊断

造成轻至中度瞌睡的最常见情况是由于生活方式方面的原因致使睡眠不足(夜间睡眠时间减少)。发作性睡病(第438章)和不安腿综合征(restless leg syndrome;第438章,第445章)是两种有中至重度瞌睡症状的病变。心血管、呼吸和代谢性病因或其治疗(如利尿剂、胰岛素)也能使病人睡眠不宁。药癖和精神抑郁亦可模拟睡眠性呼吸暂停。老人中打鼾的很多,睡眠中很多呼吸暂停可能认为是"正常"的,瞌睡是生活方式或药物影响所致。细致的睡眠病史是发现睡眠性呼吸暂停和其他有关病变的关键。

表96-4

阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气综合征的治疗

电机械治疗:鼻式持续气道正压(CPAP),正牙装置,鼻夹,电刺激
手术:气管造口术;悬雍垂腭咽成形术,舌骨成形术,舌成形术,下颌前徙术;悬雍垂成形再塑(激光辅助或射频消融)
药物:缩血管性抗炎鼻喷雾剂*,减肥药*,氧,其他药物(如孕酮、5-羟色胺受体阻滞剂,醋唑酰胺,甲黄嘌呤*)

*尚未正式批准用于阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气综合征。

治疗

治疗应针对睡眠的支离破碎和防止低氧血症的发生。开始应注意有无解剖(如鼻阻塞、扁桃体肥大)及内科情况(如甲状腺功能减退),如有,剔除这类影响后,睡眠时呼吸紊乱即可减轻或消失。呼吸抑制剂似能增加睡眠时呼吸紊乱的发生,故应停用呼吸抑制剂如强安定剂、抗组胺药、饮酒等,延长睡眠时间。

治疗应因人制宜,并根据睡眠时呼吸障碍所致影响酌情处理(表96-4)。甲状腺激素补偿疗法可以矫治黏液水肿的睡眠性呼吸暂停和临床症状(第239章)。治疗高血压也可使呼吸暂停现象稍有减轻。睡眠性呼吸暂停病人如有心脏或呼吸系统疾病,如心衰(第56章)或哮喘(第84章),应对其伴随疾病进行最大限度的治疗,因为循环时间减低和氧合状况的改善,即可使睡眠期间呼吸紊乱的发生减少,程度减轻。近期卒中(第440章,第441章)者,只需假以时日,就能恢复呼吸功能的稳定。如有鼻塞,可用鼻(缩血管性和抗炎性)减充血剂(第468章)。

电机械装置

鼻式持续气道正压(CPAP)呼吸长期治疗阻塞性睡眠性呼吸暂停及防止鼾睡有效。但其功效决定于上气道所受正压,而最适压力水平又因人而异。一般说来,压力较低(5~6 cmH_2O)时呼吸暂停虽可消失,但上气道部分阻塞(打鼾)则仍存在。压力较高(5~20 cmH_2O)时,可以恢复规律性呼吸。鼻式CPAP的正压必须持续整个呼吸周期,才能收效。

CPAP停止,症状需经数日缓渐复发,故因手术或内科急症而暂时中断治疗,一般都能充分耐受。鼻式CPAP晚期失效亦偶见,有些是因为面罩使用不当,压力逸漏,有些是由于压力过低,有些则是由于须再增压才能防止呼吸暂停的出现。有些情况如饮酒、甲状腺功能不全和肥胖等,可使气道稳定性恶化。

双水平通气治疗阻塞性呼吸暂停即采用的吸气辅助装置相当于和高于所需呼气压力，以保持咽部气道开启。选择这种呼吸装置的指征之一是患者除阻塞性呼吸暂停外，尚有慢性通气不足存在。

CPAP 与虚治（sham therapy）的比较证明：无论 AHI 如何，应用 CPAP 都能使神经认知障碍（neurocognitive impairments）和高血压减低。[1,2]但否认有睡眠问题的病人，则无何功效。与行为干预如重申减肥要求等比较，CPAP 也是有作用的。

鼻式 CPAP 治疗的绝对禁忌证是完全性鼻塞和颅底开放性骨折。患者一般都很愿意接受 CPAP 治疗，但大系列研究则常指出有些病人（30% 左右）是不愿做此治疗的。治疗的副作用有窒息感、鼻干燥或鼻炎、耳痛、结膜炎等。内耳和眼问题据称可以自行消失，继续 CPAP 治疗亦不致再发。鼻 CPAP 不会使肺功能恶化，对肺病患者似亦未见不良效应。

口内矫正器（intraoral appliances）可使症状改善，生命质量提高，呼吸暂停和（或）低通气的发生次数减少。[illegible]治疗打鼾和阻塞性呼吸暂停，已获得更多认可。有些器材是牵舌向前，有些是使下颌突出，至少是防止下颌在睡眠时后移。这种治疗经验还很有限，但对不能耐受 CPAP 的人，可能是很有吸引力的代替疗法。适应证和成本效益方面的资料尚不多见。口腔器材的主要优点是用于治疗相对简易，可恢复，故对不能耐受鼻 CPAP 及手术风险大的病人，不失为一备择疗法。不少病人有颌或牙痛副作用。口器应用与 CPAP 比较，二者疗效似相等，但在具体适应证与成本效益方面，仍待进一步研究和明确。

手术治疗

气管造口术（tracheostomy）避开睡眠时阻塞，是治疗阻塞性呼吸暂停的最有效方法。由于某些形态学特征如肥胖、颈短、下颌短等原因，可能会为气管造口术带来一些技术困难。造口处感染和肉芽组织问题也常会发生，可能要经 1 年以上时间，气管处才能愈合良好。

手术矫治是针对上气道因扁桃体肿大、鼻息肉、巨舌症、下颌过小（micrognathia）等特定病理性狭窄进行的，据报告可使睡眠性呼吸暂停症候改善。前瞻性研究指出：因睡眠性呼吸暂停而作扁桃体切除的病人，阻塞性呼吸暂停仍然存在，但发生频度大为减少；尚未作过随机试验。

口咽部软组织广泛切除的**悬雍垂腭咽成形术**（uvulopalatopharyngoplasty），即切除从扁桃体弓到杓会厌襞黏膜下冗余组织，可使睡眠时咽部功能改善。手术适应证与气管造口术同。有一组病例报道成功率约 60%，但不同医疗中心的成功率都不尽同。多数病人反映症状改善，但证明睡眠时呼吸障碍发生次数或程度减轻的客观检测资料则常缺如。高度肥胖和气道有解剖性狭窄的病人，悬雍垂腭咽成形术未必有何功效，而只是打鼾并无明显阻塞性呼吸暂停的病人，则可能收效甚佳。潜在并发症有说话和咽下困难，特别是食物反流。有些病人术后睡眠时呼吸障碍发生次数可能更多，但因不打鼾而使其掩匿不显。但是这种“寂静阻塞”的性质，可能与手术前的呼吸暂停同样严重。

更新治疗技术如激光辅助悬雍垂成形术（laser-assisted uvuloplasty）和射频组织消融（radiofrequency tissue ablation）可在门诊治疗强烈打鼾。报道的结果是可使 70% ～80% 病例打鼾强度短期（2～6 月）减低，但长期疗效 1～2 年后即迅速减低。手术治疗前，应先排除睡眠性呼吸暂停综合征，因为手术后呼吸暂停可能增加，而且采用这些手术，还会推迟更切实的治疗。

阻塞性睡眠性呼吸暂停分两期手术处理的观点，是鉴于悬雍垂腭咽成形术（Ⅰ期）往往不能取得根治，即症状消失，AHI 降至某一阈界以下（一般为 10）。辅助手术是中线舌切除术（midline glossectomy），以后（Ⅱ期）再作上下颌骨前徙术（mandibulomaxillary advancement）。以上治疗虽有成功报道，但跨中心非选择性病例研究资料仍未见到。

药物治疗

肥胖者即使减肥 5% ～10%，亦可使睡眠性呼吸暂停综合征取得临床和客观改善。但是研究人员很少热心于长期膳食治疗，可能是由于很难使这些贪睡病人遵守膳食限制。所以肥胖者更看好的治疗是能对其睡眠性呼吸暂停的防治取得即时而重大效果的处置。

给氧对睡眠时上气道阻塞的好处，不是每位病人都能见到。实际上有些阻塞性睡眠呼吸暂停综合征病人吸氧后发生了呼吸性酸中毒。现在还无法预测哪些病人能受惠于氧气治疗。

为刺激上气道肌肉，提高呼吸神经冲动，增加上气道和胸壁肌肉活力，试用过各种药物，这样的治疗

似乎是很理想的,但尚未收到多大效果。

精神因素

睡眠影响病人处理工作和家事能力,哪怕是从事一些简易的工作。患者驾车时昏昏入睡,家属亦可因车祸受伤。瞌睡也使病人限制社交活动,以免处境尴尬。在取得诊断前,还可因家庭矛盾而造成个人和经济损失。

如果病人和家属对可供选择的治疗方式,都有相当了解,就能更好地配合治疗,包括其他治疗皆未收效时的气管造口术。让病人和家属与其他存在同样问题的病人及其家属坐在一起,交流这方面的监护经验,可能是有益的。

经过有效治疗后,由于病人会变得更为活跃,家属活动可能也要相应做些改变。治疗成功,病人可以完全恢复工作,发生睡眠性汽车事故的风险也降至一般群体的水平。处于职业司机、飞机驾驶和一般人都易发生睡眠性事故的情况时,更需加强临床随访、监护治疗的认真执行。

预后

睡眠呼吸暂停的天然病程,基本上仍无所知。虽然临床上可分为轻、中、重型,但并无证据表明从健康状态到严重疾病,是按此过程发展的,对未经治疗的睡眠呼吸暂停综合征病人,也很少做过纵向研究,但病情进展一般是很慢的。据以社区为基础的纵向研究,呼吸暂停是随年龄老化和体重增加而增多的。65岁以后,睡眠呼吸暂停对发病率和死亡率的影响仍未肯定。

死亡与睡眠呼吸暂停是有关联的,但对其性质和因果关系的强度,也未作过充分研究。与白天睡眠过多有关的汽车事故和差错,对发病率和死亡率的影响可能比心血管并发症及其他非意外性猝死更大。疑为或已知阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气病人围手术期发病率与死亡率,据报道是由于手术前(后)用药、疏忽大意和脊髓麻醉所致。保存性镇静(conscious sedation)风险如何,仍待澄清。

预防

阻塞性睡眠呼吸暂停-低通气综合征并不少见,又是一种慢性病。可变危险因素有肥胖、应用镇静剂和呼吸抑制剂,睡眠不足等,可能还有高血压。

择期及急症手术的围手术期,是发生致死性呼吸障碍的危险时刻,因此应告诉患者,从事任何择期性手术前,都应把此症的诊断通知麻醉师,并应在住院期间允许使用CPAP。高度嗜睡者未经治疗,不应驾车或从事其他可因睡眠发作而发生危险的活动。通过行为疗法和直接治疗睡眠时的阻塞性病变,可使遭遇严重外伤及死亡的风险减低。

A级论证文献

❶Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of contionuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164: 939 - 943.
持续气道正压对睡眠呼吸暂停-低通气的疗效。

❷Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep-apnea syndrome: A randomized controlled study with an optimized placebo. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164: 608 - 613.
CPAP治疗对睡眠呼吸暂停综合征病人白天功能的作用(安慰剂对照的随机试验)。

❸Mehta A, Qian J, Petoez P, et al. A randomized, controlled study of mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1457 - 1461.
下颌前徙夹板治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的随机对照研究。

推荐阅读

Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea-hypopnea index in Caucasians and African Americans. I, Segregation analysis. Genet Epidemiol 2002; 22: 243 - 253.
作者等对白人和美国黑人呼吸暂停-低通气指数的遗传学研究有力地证明美国黑人阻塞性睡眠呼吸暂停实缘于内在遗传学基础,而与体重指数无关。

Flemons WW. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med, 2002, 147: 498 - 503.

有关阻塞性睡眠呼吸暂停的优秀临床综述。

George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnea with nasal CPAP. Therax, 2001, 36:508－512.

作者指出：诊断和治疗睡眠性呼吸暂停可使汽车事故的发生风险减低。

Heitman SJ, Flemons WW. Evidence-based medicine and sleep apnea. Resp Care 2001;46:1418－1432.

作者等从循证医学角度，对有关睡眠性呼吸暂停文献中CPAP、口腔矫正器和手术治疗进行分级评估。

Kaneko Y, Floras SJ, Usui K. Cardiovascular effect of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med, 2003, 348:1233－1241.

持续气道正压对心衰和阻塞性睡眠呼吸暂停病人能收到降压和左室功能改善的作用。

Vilaseca I, Morello A, Montserrat JM, et al. Usefulness of uvulopalatopharyngoplasty with genioglossus and hyoid advancement in the treatment of obstructive sleep apnea. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128:435－440.

作者等的研究证明悬雍垂腭咽成形术加颏舌肌和舌骨前徙，治疗轻至中度阻塞性睡眠呼吸暂停及上气道多水平阻塞有效。

(王贤才，郭聚甫，范 魁 译；曾汉英，朱美珍 校)

第97章

肺病的手术治疗

John I. Reilly Jr.
Steven J. Mentzer

自从肺移植被接受为晚期肺病适选病人的治疗选项以来,外科在肺病诊断和治疗上的作用已大为扩展。此外,肺气肿病人手术减少肺容量的观点又被提起,成为临床活跃的研究领域。介入性极小的胸腔手术,亦已成为肺活检和肺切除的新选项。

肺移植

人类肺移植(lung transplantation)虽在上世纪60年代开始探索,但在更有效免疫抑制剂(环孢菌素)问世和80年代初手术操作改进前,成果甚微。自1982—1995年,每年进行肺移植的人数都在不断增加,但由于可用供体的限制,1996年以来已稳定在每年1300~1400例。

移植类型

现在已有4种类型的肺移植手术。**单肺移植**(single lung transplantation)的特点是后外侧胸廓切口,做3处吻合:主干支气管,肺动脉,肺静脉和左心房。对侧肺不切除,因此单肺移植不用于双肺感染的病人(如囊状纤维变性)。

双侧肺移植(bilateral lung transplantation)最初是整体进行的,现在则仍按序完成,即相当于一次完成两个单肺移植,最常采用的切口是横行胸骨切开("蛤壳形"切开),做6处吻合:两侧主干支气管,两侧肺动脉,两套肺静脉。两肺受累病人,首选此术,另亦用于某些肺气肿、原发性肺动脉高压和其他疾病的患者。

心肺移植(heart-lung transplantation)最初是最常做的肺移植,现已不多(2000年美国约做过100例这样的手术)。它也是一个整体手术,作右心房、主动脉和气管远端移植。用于晚期肺病并有心脏病存在的患者,如心内缺陷无法矫治并有末期肺病和不可逆性肺心病的Eisenmenger综合征病人(第63章),以及晚期肺病并因冠心病致使左室功能失常的病人。

最近推出的肺移植手术是**活供体肺叶移植**(living donor lobar transplantation),即从两位活供体各切一个肺下叶,再以类似两肺移植术的方法,分别移植到患者两侧胸腔。

适应证

移植的最常见适应证都有以下共同特征:患者已处于极度病废境地,预期寿命已甚有限(表97-1)。除少数结节病(sarcoidosis)和淋巴血管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis)病例外,肺移植后原先的肺病都不致再发。

移植受体的评估

肺移植的最理想对象是有内科治疗已无功效的肺病,而其他方面仍甚健康。但与心脏移植(第80章)不同,病情危重的患者是不宜做肺移植的。因肺

表97-1

肺移植适应证

单肺移植	病人(%)	双肺移植	病人(%)
COPD	47	囊状纤维变性	33
特发性肺纤维化	21	肺气肿	20
α_1-抗胰蛋白酶缺乏	11	α_1-抗胰蛋白酶缺乏	10
原发性肺动脉高压	4	原发性肺动脉高压	9
其他	17	其他	28

COPD=慢性阻塞性肺病。
国际心肺移植协会登记资料,见图97-1。

表 97-2

肺移植的禁忌证

绝对禁忌证
- 重大脏器功能失常(除肺外)
- 近期活动性癌症
- HIV 感染
- 乙型肝炎抗原阳性
- 丙型肝炎并有活动性肝病的组织学证据
- 活跃吸毒(包括抽烟)
- 侵害胸壁的严重肌肉骨骼性病变

相对禁忌证
- 营养状态不良(标准体重<70%或>130%)
- 显症性骨质疏松
- 真菌、非典型分枝杆菌或全耐药菌株移生
- 需用介入性通气装置
- 可能对结果产生不利影响的社会心理问题
- 应用大剂量皮质类固醇(泼尼松日量>20 mg)

由美国移植医师学会、美国胸科学会、国际心肺移植学会《关于肺移植受体选择国际标准的联合明》,见 Am J Respir Crit Care Med,1998,158:335-339.

病而有过危重经历的人,营养状况常不佳,并有重要脏器功能异常,顽固性感染或其他移植禁忌(表 97-2)。老人移植后死亡率高,因此现在主张 65 岁以上老人,不做单肺移植;接受双肺移植者,年龄应在 60 岁以下。虽然如此,年龄方面的限制,不同肺移植项目中,仍不尽同。拟做移植者的具体检查内容,当视内在疾病而定(表 97-3)。由于拟做肺移植的病人正在增多,等待移植的时间也在延长,因此患者可能会更早转入移植中心,以争取到更好的生存条件,直到接受移植。据器官共享联网最近资料,等待肺移植期间的死亡率是 16%。

肺移植后问题

肺移植后医生和病人面对的医疗问题,大多都是移植结果和移植后用药问题,而非原先应做移植治疗的疾病,主要如:免疫抑制,感染及其预防,急性同种移植排异反应,慢性同种移植排异反应,移植的非肺并发症等。

免疫抑制

肺移植后免疫抑制的常规化疗方案包括环孢菌素(cyclosporine)、他克莫司(藤霉素,tacrolimus)、硫唑嘌呤(azathioprine)、麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil)和皮质类固醇(corticosteroids)。尚无确切资料证明这些新药比环孢菌素及硫唑嘌呤更好。有些中心在移植后第 1 日加用抗淋巴细胞抗体制剂,但此举对急或慢性排异发生率有何作用,仍未明了。雷帕霉素(rapamycin)应用经验还很有限,作用如何仍待澄清。

肺移植后感染与预防

接受肺移植者,发生细菌、病毒、真菌和原虫感染的风险很高,感染是移植后早期死亡的主要原因。诱发因素有:呼吸机损伤所致同种移植的易感性,手术时淋巴引流的中断,以及缺血和再灌注性损伤等。加之病人又处在药物性免疫抑制中,处于分解代谢状态,并因气管内插管而使防御功能受到影响,还有动脉与

表 97-3

肺移植安排准则

疾病	肺功能	动脉血气分析	NYHA 分类	其他考虑
慢性阻塞性肺病	FEV_1 <25%(预期值)	$PaCO_2$ >55 mmHg		肺动脉高压,进行性恶化
囊状纤维变性	FEV_1 <30%(预期值)或迅速下降	$PaCO_2$ >50 mmHg 或 PaO_2 <55 mmHg		住院增多或迅速恶化
特发性肺纤维化	VC <60%(预期值)或 D_LCO <50%(预期值)	劳力时不饱和		治疗无效
肺动脉高压			虽经扩血管治疗,功能Ⅲ或Ⅳ级	CI <2 L/(min·m²),RAP <15 mmHg,平均 PAP <55 mmHg
Eisenmenger 综合征			功能Ⅲ或Ⅳ级	

CI=心指数;FEV_1=1 秒钟用力呼气量;NYHA=纽约心脏学会;PAP=肺动脉压;RAP=右心房压;VC=肺活量。
仿美国移植医师学会、美国胸科学会、国际心肺移植学会《关于肺移植受体选择国际标准的联合申明》,见 Am J Respir Crit Care Med,1998,158:335-339.

中心静脉插管、胸部插管和手术大切口等情况存在。

移植后最初3月,细菌感染是死亡的主要原因。约1/3病例是在移植后第1周诊断肺炎的,75%病例皆为革兰阴性细菌。慢性排异常有细菌移生和复发性感染,通常都是假单胞菌类。

各种潜在病毒病原体中,对肺移植受体来说,最重要的是**巨细胞病毒**(cytomegalovirus,CMV)。血清阴性患者接受血清阳性供体的同种肺移植,更易发生有临床意义的CMV感染。血清阴性病人的同种移植供体如亦为血清阴性,如所用血制品亦为血清阴性,则发生感染的风险甚小。CMV综合征表现为发热、骨髓抑制、肝炎、肠炎和肺炎。现在多数移植规划中对涉险病人都以更昔洛韦(ganciclovir)或伐更替洛韦(valganciclovir)预防,但在剂量和疗程上,尚未规范。

Epstein-Barr 病毒(EBV)与移植后淋巴增生症(PTLD)有关。**单纯疱疹病毒**感染则不常见,部分亦由于常规应用抗病毒药物(更昔洛韦或阿昔洛韦)。肺移植后,还有发生**副黏病毒**(paramyxovirus)和**呼吸道合胞病毒**(respiratory syncitial virus,RSV)感染的报道。

介入性真菌感染中,最常见的是各种**曲霉**(*Aspergillus*)。发生这类感染的诱发因素包括手术前已有曲霉移生、气管狭窄、置有气道支架(airway stent)等。

由于免疫抑制性化疗作用,患者发生卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)感染的风险甚大。但由于预防性应用复方新诺明(TMP-SMZ),**肺囊虫肺炎**几已消失。

急性排异反应

组织学上急性排异(acute rejection)的最初表现是以淋巴细胞为主的炎症反应,一般集中在血管和气道周围。血管发炎伴有内膜炎症,而淋巴细胞浸润则可发展至波及肺泡壁。通常把急性排异分为0(正常)至4(严重)级,再按气道炎症之有无分类。

移植后最初数月,发生急性排异的风险最高,此后即随着时间的推移而渐少。急性排异多次发作,是以后发生慢性排异的主要危险因素。由于支气管镜监护发现约25%排异是无症状的,因此有些移植规划定期进行监测性活检,以期减少慢性排异的发生,但是这样做法是否切实有效,仍未肯定。

临床上患者可有发热、咳嗽、劳力性呼吸困难等症状。检查胸片可能听到干或湿啰音,肺容积测定(spirometry)显示肺功能下降,白细胞增多,胸片有阴影出现,劳力性氧饱和度减低等。临床表现与感染性肺炎无异,临床臆诊的准确率亦仅50%,故通常皆需由支气管镜及支气管肺泡灌洗(BAL)和经支气管活检以明确诊断。

治疗急性排异最常用的是大剂量皮质类固醇静注3日。持续性或复发性急性排异,治疗包括抗淋巴细胞抗体、调整免疫抑制剂的维持量以及其他加强免疫抑制措施。

慢性排异反应

闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome;第88章)被认为是慢性排异的表现。发生此综合征的危险因素包括急性排异反应次数,有些病例还与过去发生显症性CMV感染有关。有迹象提示慢性排异症候与急性排异发作次数、供受双方或一方HLA位点错配(mismatch)、与骨髓移植后表现(移植物抗宿主病)的相似性以及某些同种移植受体中具有供体特异性的同种异体反应性(alloreactivity)等有关。

病理学上"早期"损害表现为小气道上皮发炎和破坏,继以肉芽组织生长进入气道腔,致使管腔部分或完全阻塞。以后肉芽机化为固定形态,发生纤维化而使气道闭塞。

临床上闭塞性细支气管炎以非特异性症状出现。患者常表现为进行性劳力性呼吸困难,肺功能检查常为进行性气流受阻现象。闭塞性细支气管炎按1秒钟用力呼气量(FEV_1)分类:$FEV_1 >$ 基线80%为0级(无明显改变);$FEV_1 =$ 基线65%~80%为1级(轻度);50%~65%为2级(中度);<50%为3级(重度)。早期胸片只有充气过度的改变,病情发展可能出现支气管扩张。闭塞性细支气管炎后期可能出现支气管扩张和慢性咯痰,气道有假单胞菌进居。

闭塞性细支气管炎的诊断应由临床与病理共同作出。经支气管活检检查闭塞性细支气管炎的组织学征象,收获甚少,但如有此改变,即可据以诊断。如临床征象符合,则排除吻合狭窄和肺隐匿感染,即可作出诊断。

已试用过多种治疗,包括脉冲式应用皮质类固醇、抗淋巴细胞抗体、全淋巴组织照射、光提取法(photopheresis)、环孢菌素吸入等,但无一是肯定有效的。大多数闭塞性细支气管炎病人虽然加强免疫抑制处理,肺功能仍不断下降。闭塞性细支气管炎是肺移植后晚期死亡的主要病因。

肺移植的非肺内科并发症

肺移植后发生的非肺内科并发症大多是免疫抑制疗法引起的。几乎所有接受肺移植者都有一种以上并发症发生。

骨质疏松是长期应用皮质类固醇和环孢菌素的常见改变。应定期监测骨密度,如骨质脱失过多应予用药(第258章)。

慢性肾功能障碍亦常见,系环孢菌素或藤霉素治疗所致,二者皆能影响肾输入血管张力,肺移植12个月后,肾小球滤过率平均减少50%。高血压亦常见,系皮质类固醇和环孢菌素所致。治疗高血压常用的钙通道阻滞剂,可使血清环孢菌素增高,故如做此治疗,应进行适当监测,并酌为调整剂量。皮质类固醇和藤霉素都能引起糖尿病和高脂血症。

脏器移植还可使癌症的发病率增加,估计是免疫抑制剂作用和免疫监护功能改变所致。患者发生淋巴增生性恶性损害和他型癌症的风险增加。脏器移植后,约4%患者发生移植后淋巴增生性疾患,大多皆与Epstein-Barr病毒有关。这些综合征可能是多克隆也可能是单克隆性。多克隆性病变有时应酌减免疫抑制疗法。单克隆病患者预后不良,调整免疫抑制剂或作抗肿瘤化疗,收效皆微。此外,实体脏器移植后,发生皮肤、宫颈、肛门生殖器和肝胆等处癌症的风险亦见增长。

肺移植后果

比较1990年以前和1991—1993年所做肺移植存活情况,可见1年存活率明显提高(64.2%:70.5%),但此后1994—2000年统计(73.6%)未见再有改变。以后存活者的逐年减少(每年约8%～10%)改变不大,反映闭塞性细支气管炎对病人生存的影响。肺移植后中位数生存时间约为4年(图97-1)。

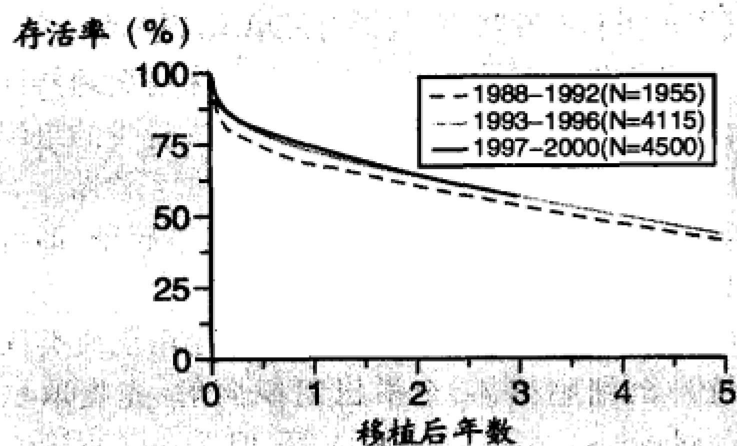


图97-1 肺移植后存活率。(资料来自国际心肺移植学会第18年度数据报告;(http://www.ishlt.regist-slides-2001/Registry%202001 ppt.)

肺容积缩减术(肺减容术)

肺容积缩减术(lung volume reduction surgery)是Otto Brantigan博士在上世纪50年代初期最先提出的,90年代中期以来,再次引起人们的关注。初步报道证明技术操作可行,手术结局则变异甚大。现在认为手术的生理功效是由于肺弹性反冲作用增强和重建肺的大小与胸壁的关系。

肺容积缩减术类型

为达到肺容积减低约30%的总目标,已有多种手术方法可供选用。如无特殊禁忌,现在首选方法是两肺减容,包括外周肺组织封扎切除(stapled resection)和折术(plication),前者有时再以外源物质支持缝合,后者是把肺组织自行卷起封扎,而不做切除。

肺容积缩减术备选患者的检查考虑

肺容积缩减术对象的评估包括两方面,即风险评估和确定最可能由此受惠的病人。但是用来选择和排除的条件,很少经前瞻性研究所证实。

总的说来,检查原则与肺移植前的检查是相似的。但肺动脉高压和明显调适障碍(deconditioning)是肺容积缩减术禁忌。理想的对象是肺气肿所致气道阻塞严重而其他方面仍甚健康。患者应作CT扫描、肺功能试验(并由体积描记术〈plethysmography〉测定肺容积)、超声心动图(检测肺动脉压)和以某种非介入性筛检了解有无明显冠状动脉病。如经检查病人似适合肺容积缩减术,多数手术规划还要求手术前安排6～10周的肺康复。

这种实验性手术的理想对象都有肺气肿的解剖学证据,肺量测定显示扩张支气管治疗不能使严重阻塞缓解,心、肝、肾皆无明显病变,肺动脉收缩压<45 mmHg,无抽烟劣习,已完成肺康复训练,无明显胸膜病变,此前未作过胸膜手术。禁忌证为严重失调适状态(6分钟步行<150 m);胃肠道外应用皮质类固醇

(如泼尼松 >20 mg/d);有临床意义的支气管扩张;肺动脉收缩压 >45 mmHg;需作介入性机械呼吸。高碳酸血症、高龄(>75 岁)、胸廓明显解剖畸形、胸膜明显瘢化等为相对禁忌证。

肺容积缩减术的转归

美国肺气肿治疗试验(NETT)课题组证明:FEV_1 ≤20% 预期值,弥散量≤20% 预期值,CT 扫描为均一性分布的肺气肿病人,肺容积缩减术 30 日死亡率为 16%,而随机进入内科治疗的情况相当病人,无一死亡。[●]因此,这样的病人不应考虑为肺容积缩减术对象。

另一些随机选择的严重肺气肿病人,肺容积缩减术虽使运动量比内科治疗组得到提高,但在存活率上并无改善。[●]但在以上叶肺气肿为主、基础运动量低的病例亚组中,手术组的存活率较高。其他亚组在肺功能改善上未见明显效益,手术组的死亡率也较高。手术死亡率是 5% ~10%。

胸腔镜和视频辅助胸腔手术

胸腔镜检查(thoracoscopy)当初只限于胸膜活检和脓胸或胸水引流(第 95 章)。由于光源的改进和视频光学器材的应用,多数胸腔手术都能在胸腔镜下进行。同时开发的先进内镜手术操作,使得这些手术都可在"微创性"胸腔切口下完成。胸腔镜在胸腔手术中的广泛应用,已形成了含义较广的术语:"视频辅助胸腔手术"。

视频辅助胸腔手术

视频辅助胸腔手术(video-assisted thoracic surgery),一般至少有 3 个小切口即"进口",可做于任何肋间隙,一个进口供视频胸腔镜进入,另二进口用于内镜器材。进口虽小,但硬质器材对肋间神经和肋骨骨膜造成的损伤,术后仍会感到局部不适。

切口必要时亦可扩大,视操作目的和探查时所见解剖情况而定。意外发现胸膜联合或叶间裂不全,可能就要扩大切口,以利观察和更规范的器材操作。拟做解剖切除的病人,如肺段切除术、肺叶切除术时,至少需延长一个切口,以便取出切下的肺组织。大多数视频辅助胸腔手术都需以单肺呼吸,这样的选择性通气要求,使得很多严重肺动脉高压和急性呼吸衰竭病人,不能成为手术对象。反之,很多慢性呼吸功能不全但通气 - 血流仍保持协调的病人,则能耐受选择性肺通气。由于很多严重肺气肿病人尚能耐受选择性通气,故可在胸腔镜下做肺容积缩减术。胸膜腔封闭无论是感染还是既往手术所致,都是胸腔镜手术的相对禁忌证。

适应证

肺良性疾病

很多以局灶性实质性损害出现的肺良性疾病,应由组织活检以资诊断。对此传统检查亦可作为备选项目,用于肺局限性病变的诊断,不失为一有效措施。胸腔镜可以对一侧胸腔检查更为全面,胸膜脏层、壁层和纵隔胸膜,皆可窥悉。手术前放射线检查未能发现的胸膜下结节,亦可发现并取样送检。

弥漫性肺病一般都能由病史、胸片、体检和肺功能试验作出临床诊断。如需组织病理学证实,可经支气管活检。故胸腔镜检查对弥漫性肺病意义不大,但大块取样,可能亦有帮助。

肺大疱病

大多数慢性阻塞性肺病(COPD)患者都有弥漫性肺实质病(第 85 章)。少数 COPD 病人的病变是杂合性的,以大疱性改变为主,而肺实质仍相对得以保全,他们中间,有些人可因大疱迅速扩张而使呼吸症状明显加重,呼气流量减少。发生急性呼吸症状的病人,胸片常显示周围肺组织受压。另一方面,肺大疱病偶亦可以大疱感染出现。如此在进行确切手术治疗前,应先做引流。

胸腔镜大疱切除术的指征,与肺容积缩减术治疗肺气肿相似。最可能受惠于手术的,是单个大疱性损害扩张致使症状迅速加重、胸片显示周围实质受压的病例。切除或折襞缝合皆可。

原发性自发性气胸

原发性自发性气胸(primary spontaneous pneumothorax)是胸膜下肺大疱破裂所致(第 95 章)。95% 以上病例的肺大疱都在肺尖。其余约 5% 胸膜下肺

大疱在下叶边缘，一般是在上段。素称健康的病人，气胸<20%，如无并发症，只需观察，无需治疗。气胸较大的病人，可能需插管排气，使肺复张。原发性自发性气胸病人，大多可由胸膜破裂伴随的炎症中愈合，肺复张后，不致再有气体逸出。

虽然大多数自发性气胸皆无并发症，但也有3%~20%患者发生张力性气胸、持续气体逸漏和复发性气胸之类并发症。再次发生气胸的病人，2年内第3次复发的概率是70%~80%。复发性气胸的手术治疗即切除胸膜下肺疱。胸腔镜下或更传统的腋部切开，皆可有效切除这类大疱。

孤立性肺结节

孤立性肺结节(solitary pulmonary nodules)即“硬币样损害”，是指位于肺外1/3带直径<3 cm的球形损害(第81章)。虽然大多数孤立性肺结节不是癌，但所有病人仍应做此考虑，特别是有吸烟史的患者。

经胸针刺活检发病率不高，因此而发生气胸的一般病人不到10%，有肺气肿者也只稍高于此。但经胸针刺活检却有一定假阴性率，虽然数字不大，但也是不争的事实。而且在无恶性损害存在的情况下，很少能由经胸针刺活检确诊良性损害。

胸腔镜下切除肺结节，是经胸针刺活检的另一选择。由于它能将整个结节切除，因此不会发生假阴性诊断。而且胸腔镜检查还能正面作出良性损害的诊断。胸腔镜切除的缺点是需做全身麻醉，但留院时间一般仍不到24小时。

解剖性肺切除

原发性肺癌(第198章)病人，大多都需做规范的解剖性切除，以减少局部复发。能耐受胸腔镜切除所需全麻和单肺通气的病人，一般也能承受肺段或肺叶切除术。经胸腔镜切除原发性肺癌，虽尚未做过随机性研究，但现有资料提示肺实质边缘在2 cm内的，局部复发率为20%。近据肺癌研究组报道，有限切除的局部复发率高出2.5倍。肺实质局限性楔状切除的另一缺点是外周的楔状切除不能提供肺段或肺叶淋巴结分期资料，而对孤立性局部转移病人来说，这种分期信息又是提示辅助治疗的重要依据。

解剖性切除方法不一，包括视频辅助切除技术。近年来常规肺叶切除与胸腔镜下肺叶切除已差别不大。胸腔镜器材在肺叶切除中已司空见惯，即使在常规开胸术中亦常使用。由于观察更好，所用器材又较小，故切口也可较小，死亡率亦较低。

A 级论证文献

❶NFTL Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. N Engl J Med, 2001, 343:1073-1083.
肺容积缩减术后病人的死亡风险。

❷Fishman A, Martinez E, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med, 2003, 348:2059-2073.
肺容积缩减术与内科疗法治疗严重肺气肿比较的随机试验。

推荐阅读

McKenna RJ Jr. Thoracoscopic evaluation and treatment of pulmonary disease. Surg Clin North Am, 2000, 80:1543-1553.
胸腔镜检查和治疗肺病运用日多，本文就此评述甚详。

Ramsey SD, Berry K, Etziom R, et al. Cost-effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. N Engl J Med, 2003, 348:2092-2102.
作者等认为肺容积缩减术治疗严重肺气肿虽比内科治疗费用高，但如能保持所获疗效，还是值得的。

Steinman TI, Becker BN, Frost AT, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation, 2001, 71:1189-1204.
安排合适病人等待实体器官移植的检查和处理原则。

(王贤才，郭聚甫，苑 鲵 译；曾汉英，朱美珍 校)

卷 X

重症监护医学

第 98 章　在重症监护病房接诊患者的方法(887)
第 99 章　急性呼吸衰竭(891)
第 100 章　重症监护病房的呼吸监控(905)
第 101 章　重症监护病房的通气机管理(913)
第 102 章　休克的基本概念(921)
第 103 章　心源性休克(933)
第 104 章　与脓毒症有关的休克(941)
第 105 章　热和冷所致疾病(950)
第 106 章　急性中毒(954)
第 107 章　电损伤(969)
第 108 章　外伤和烧伤医疗的内科方面(972)
第 109 章　横纹肌溶解(983)

第98章

在重症监护病房接诊患者的方法

John M. Luce

重症监护医学的特点

需要重症监护的病人多种多样，主要是一个或多个器官系统功能障碍或功能衰竭的患者。循环系统和呼吸系统功能衰竭最为常见，见到表现两个或多个器官系统功能障碍或功能衰竭的患者，我们就说他患有多器官功能障碍综合征(MODS)。

内科、麻醉科、外科和儿科等母学科委员会出具重症监护医学特殊能力的证明，许多医院要求：在重症监护部门从事领导或业务工作的医师必须具有这样的证书。卫生保健组织水准鉴定联合委员会(Joint Commission of Accreditation of Healthcare Organizations)已规定，重症监护病房内应有医学指导人员(medical director)以保证工作质量得到改进，资料持续得到合理的利用。

虽然医师通常都要治疗病情危重的患者，但重症监护医学是一种团队工作方法，需要有护士、呼吸治疗师、营养师、生物医学技师以及其他卫生保健专业人员参与。精神卫生专家、神职人员、社会工作者以及其他人员也是必不可少的，他们能给患者及其家人提供咨询，并给重症监护人员提供支持。

重症监护病房的特性

重症监护病房创始于20世纪50年代，当初用于那些因患脊髓灰质炎或处于麻醉后恢复期的患者。当前，有能力为危重患者提供环境、设备和人员的病房称为重症监护病房(表98-1)。

重症监护病房可以是普通重症监护病房，接纳各种危重患者；也可以更专业化，仅接纳某些具体种类的患者：按疾病种类(如烧伤重症监护病房)，按专业服务的类别(如内科重症监护病房、外科重症监护病房)，按患病的器官系统(如冠状动脉疾病重症监护病房、急性神经系统疾病重症监护病房)，或按患者年龄(如新生儿重症监护病房、儿童重症监护病房)。专门化的重症监护病房能提供医务人员(他们是该病房所从事具体专业的专家)，也能提供特有的技术。

因为收进重症监护病房的患者均病情严重，重症监护病房要求管理人员和医务人员的权利和义务需明确地界定。重症监护病房必须有总的关于住院和出院的指导原则，描述得很具体的护士和呼吸治疗师的职责、长期适用的医嘱、处理常见病的严谨的常规和临床指南，以及对工作人员开展继续教育和持续质量保证的规划。重症监护病房的环境中会有各种困难，这不可避免地给人带来无所适从之感。上述政策和指导方针可以减少此类现象，也能帮助医疗保健专业人员更快地作出决定。

接诊危重患者的方法

送到重症监护病房的患者来自各种不同的场所，包括急诊室、内科、外科或手术室。虽然有为数不多的患者送到重症监护病房仅仅为了接受医疗监控，如接受联机脉搏测量和血压测量(on-line measurement)，

表98-1

重症监护病房的特点
护士－医师的比率高
医师随时到位
能提供侵入性的心血管和呼吸监控
随时提供呼吸支持技术
能提供受监督的持续药物输注
能提供充满人情味的临终关怀

但是这种情况越来越少，因为重症监护病房内床位相对不足，另外，相对简易的观察病房（step-down unit）也在增加，患者可以在这里接受非侵入性的监控，而且费用也比较低廉。于是，住进重症监护病房的患者都是病情发展迅速的或危重的，通常患有两个或多个器官系统的功能障碍或衰竭。

接诊危重患者必须对其病情迅速作出评估，重点应放在确实或可能危及生命的需要立即诊断和（或）治疗的生理过程，这是由危重疾病的性质所决定的（表 98-2）。因此，采取病史、进行体格检查，以及收集实验室资料等步骤都应尽量简化。可以心搏呼吸骤停患者的复苏为例，这种情况可以发生于医院内的任何地方，并持续到患者送入重症监护病房。复苏必须是快节奏的；开始时体检可以仅限于中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统，治疗措施也仅限于必不可少的"ABC"3 项，即维持气道（Airway）通畅、人工呼吸（Breathing）和维持血液循环（Circulation）。

采取了复苏措施之后，或患者并无心搏呼吸骤停以及其他严重的情况，那么就有时间采取范围更广泛更全面的诊断和治疗措施。病史可以问得更为详细（通常是向患者的家人、朋友或目击者询问），体格检查可以更全面。应进行实验室检查，如放射学检查；应开始进行监控，并开始治疗。以上述心搏呼吸骤停的患者为例，如果心搏呼吸骤停的原因未明，此时就应搞清。应开始持续性的体外心电图监控并用血压计测量血压；以大循环动脉和肺循环动脉导管监控血压的侵入性检查可能是有用的。如果病因是心力衰竭则应投以利尿药、血管活性药以及其他适当的药物。

对危重患者的处理主要应建立在了解疾病的生理和病理生理变化的基础上。虽然细胞生物学和分子生物学对重症监护医学作出巨大的贡献，但是重症监护病房却有点像生理实验室，在此心率、血压等得到持续测量，血管活性药等干预措施的效果也得到直接观察。虽然说重症监护病房要发挥其优势有赖于获得这些生理数据，但医务人员必须根据临床资料作出判断，不能为满足自己的需要而收集数据。

在治疗危重的患者时，除应注意病理生理的变化外，还应密切关注器官系统间的相互依存关系。仅仅注意疾病的一个组分（即使该组分在该疾病中占突出位置），常导致采取从整体上看对患者有害的治疗方法。举例说，为了改善呼吸功能降低多器官功能障碍综合征患者的血容量，对肾功能和中枢神经系统的功能会产生不利的影响。反之，增加左室梗死患者的血容量以提高心输出量，却会导致非心源性肺水肿，如果以前已存在实质性的肺损伤的话。重症监护要面对许多难题，其中之一就是治疗危重患者的医师必须制定一个全面的处理策略，该策略要能支持几个器官系统，并应吸收各位会诊医师的意见。

表 98-2

接诊危重患者的方法

迅速开始评估病情及开始干预
制订更广泛更全面的诊断和治疗计划
根据疾病的生理和病理生理基础处理患者
评价器官系统的相互依存关系
直接、动态的处理方法

最后，对患者的处理应是有针对性的、动态的。为诊断而进行的检查应有充分理由，不仅仅是因为对检查的结果感兴趣，因为能增加知识。开始治疗时心中应有具体的目标。虽然许多此类治疗措施是试验性的治疗，对其可能的好处和副作用都应进行评价。医务人员也应认识，危重病患者的病情是经常变化的，而且变化迅速，对这样的变化必须作出解释，并给予相应的处理。因此，虽然说长期有效的医嘱在许多情况下可能都是恰当的，其他一些医嘱就应经常修改。同样，重症监护病房的医师在查房时，不仅要了解患者总的情况是否好转，而且应了解其所有器官系统的功能情况，这种查房最好一天进行数次。

危重患者的预后

重症监护病房差不多从 20 世纪 60 年代晚期开始应用，其模式大致就如同今天一样。可是，重症监护病房对医疗卫生工作作出的贡献一直未能很好地量化。举例说，伴菌血症的肺炎球菌性肺炎患者接受重症监护后，其转归一直未见明显改善。对住院患者或院外的 70 岁以上的患者进行心肺复苏（CPR），成功率不到 10%。一项大规模的调查表明，住进重症监护病房的 3 个或更多器官系统功能衰竭 5 天以上的患者，其存活率几乎为零。未接受冠状动脉再通治疗的心源性休克（第 103 章）患者，尽管接受了肺动脉导管插入术，死亡率仍维持在 75% 左右。这结果使人对监控技术的价值提出疑问。最近有人对所患病种范围很广的危重患者进行了观察研究，调整了治疗选择偏误后发现，肺动脉插管既增加了费用，又增加了死亡率。为此现已就急性呼吸窘迫综合征

(ARDS;第102章,第104章)和心衰等类病变时的肺动脉插管效益进行研究。

上述的一些数据表明,重症监护对一些病种价值不大或全无价值。但是,重症监护病房无疑对手术后的患者,以及心律失常、麻醉品或镇静药过量、可逆性神经肌肉疾病、低容量性休克、哮喘和慢性阻塞性肺部疾病等患者,显然是有利的。此外,某些疾病的预后似乎也得到改善。如70年代的一组ARDS病例,死亡率达90%,而在1996—1999年接受高潮气量通气治疗的病例,死亡率只有40%,对此最可能的解释就是:支持性的医疗措施得到改善。

要判断危重患者的预后是困难的,因为此类患者的病情千差万别,他们的预后也随着时间的推移而变化。近年来,根据对大组患者进行的调查结果人们设计了许多预后记分系统,用以帮助量化疾病的严重程度,以及判断各个患者是否能活到出院。举例说,急性生理及慢性健康评价(APACHE)Ⅲ系统为达到此目的而使用了如下指标:内科、外科的重病,急性生理异常,年龄,原来就有的功能缺陷,严重的并发症,收入重症监护病房前接受治疗的地点等等。在大多数情况下,用APACHE Ⅲ系统估计的死亡率与临床医师估计的死亡率是差不多的。在重症监护医学,临床家越来越多地利用本系统和其他一些系统来帮助评估危重患者的预后。

重症监护医学中的伦理学问题

尽管APACHE系统之类的预后记分系统具有潜在的应用价值,但人们很少因为这些系统判断某些患者预后极差而拒绝将其收入重症监护病房。因为治疗危重患者的临床医师总是希望他们的患者能战胜疾病而存活下去,所以他们采用重症监护的手段给以治疗,哪怕预后可能极差。临床医师之所以这样做,原因之一是:根据群体调查得出的统计资料不一定适用于每一个具体的患者。另一个原因是只要患者还有自我意识,还能进行社会交往,如果重症监护能延长生命,患者及其家属通常也希望接受重症监护。第三个原因是:医生可能会对技术上的需要作出回应,意在尽一切可能力争好的转归,而不计经济的得失。

重症监护是非常昂贵的。谁应收入重症监护病房,应采取什么积极的治疗措施,这些既是医学问题,也是社会问题。社会要充分利用有限的医疗资源并采取对医疗措施实施管理等方法来降低医疗卫生事业的成本。不过,一个重要的专业团体最近公布了一项声明,断言虽然可以因为重症监护成本高效益低而限制其应用,但此种决定只能由详尽的公共机构政策(它反映支持这种限制的社会共识)作出(第3章)。此外,患者和公众应当被告知,医师或医疗卫生机构是否出于任何经济动机而限制重症监护的应用(第2章)。

在重症监护资源的分配问题在社会层次上得到解决之前,医师应主要以充分知情的精神正常的患者或其代理人的愿望为基础作出与重症监护有关的决定(第2章)。当然,医师并非一定要提供他们认为是毫无裨益的重症监护;但是如果患者及其代理人能从重症监护中获益,如果重症监护病房有床位,那么要求重症监护的患者及其家属就应接受监护。反之,如果精神正常的患者选择不接受某些治疗措施,如气管插管和机械换气,他们的愿望应受到尊重,正如同替患者说话的代理人的愿望应受到尊重一样。

有时应患者的要求医师会下医嘱:不实施心肺复苏(CPR);在另一种情况下,医师根据自己的知识判断心肺复苏不可能帮助患者恢复有意义的生活,于是下了不实施心肺复苏的医嘱。这种决定也称为"不试图复苏"(do-not-attempt-resuscitation, DNAR)。在大多数情况下,作这样的决定之前应与患者讨论,如果恰当的话,还应与患者的家属讨论。然后,该医嘱应以标准的格式写在医嘱单上,并附有一个备注,描述此医嘱的根据以及作出的决定。这样的医嘱清楚地说明患者所患的疾病是不可逆的,有关不实施心肺复苏的决定是怎样作出的,它也使护士和未参与其事的医师无需为作出不实施心肺复苏的决定而负任何责任。

对某些患者而言,即使原来就有了DNAR医嘱,重症监护也能使他们受益。治疗气道阻塞、代谢异常或心律失常也能至少暂时缓解患者的病情并使原已存在的DNAR医嘱变得没有实际意义。可是,在重症监护病房写下DNAR医嘱,通常就表示要停止或撤走生命支持措施。当前,在重症监护病房内死亡的患者大多数死于放弃生命支持治疗之后;死亡原因是患者原来的疾病。在这种情况下,停止或撤走生命支持措施后一般要给予镇静药或止痛药,以缓解疼痛和其他症状,并给予称为强化姑息关怀的措施(第2章)。对重症监护病房来说,有能力向不大可能复原的患者提供有人情味的临终关怀,与有能力向可能活下来的患者提供具有挽救生命潜力的监控和医疗干预同样重要。

推荐阅读

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med,2000,342:1301 - 1308.

急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征时,低潮气量与传统潮气量通气的比较,这项研究指出应用自ARDS初次报道以来的高潮气量通气,死亡率40%。

Curtis JR,Rubenfeld GD,eds. Managing death in the intensive care unite:the transition from cure to comfort. Oxford:Oxford University Press,2001.

讨论在ICU处理病人死亡的法律、伦理和临床等方面问题,也就是对病人从治疗过渡到让病人感到舒适的过程。这是本领域的第一部专著。

Herridge MS,Cheung AM,Tansey CM,et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med,2003,348:683 - 693.

急性呼吸窘迫综合征的1年转归:多数病人功能障碍仍继续存在。

Luce JM,Alpers A. Legal aspects of withholding and withdrawing life support from critically ill patients in the United States and providing palliative care to them. Am J Respir Crit Care Med,2000,162:2029 - 2032.

讨论美国拒用和撤除危重病人生命支持系统的法律问题和对病人提供姑息性医疗的问题。

(王贵才,郑伯承,范魁 译;曾汉英,郭累甫 校)

第99章

急性呼吸衰竭

Leonard D. Hudson
Arthur S. Slutsky

定义

急性呼吸衰竭(acute respiratory failure)是在呼吸系统功能失常,引起的气体交换异常可能危及生命时发生的。定义中的每个要素都很重要。所谓**急性**是指发生相对急骤(数小时至数日),病人基础情况发生了明显改变。呼吸系统功能失常表明气体交换异常可能是呼吸系统中的某一部分的异常改变引起的(如累及呼吸调节的中枢神经系统异常和累及呼吸的胸壁筋骨性异常;第83章),而不只是肺本身的改变。所谓**呼吸**就其广义而言是指将氧(O_2)发送到代谢活跃的组织以利用能量,并把这些组织中的二氧化碳(CO_2)清除。呼吸衰竭就是对组织供氧和为组织清除CO_2过程的衰竭。外周性改变(如氰化物中毒,脓毒症时脏器血流的病态分布)也能使组织缺氧,当然这些情况是指最广义的呼吸衰竭而言。本章主要讨论由肺、胸壁和呼吸控制功能失常引起的呼吸衰竭。

气体交换异常(abnormal gas exchange)是急性呼吸衰竭的生理特征。虽然气体交换异常可能发生在氧合方面(oxygenation),也可能发生在CO_2的清除上,但急性呼吸衰竭病人几乎都有明显的低氧血症(hypoxemia)。如CO_2潴留已达可能危及生命的水平,一般都已伴有明显低氧血症(见后文)。定义中**"危及生命"**一说,是就临床角度,表示气体交换失常程度而言,故应给予紧急治疗。

诊断急性呼吸衰竭,必须基础情况已有明显改变。很多慢性呼吸病时,血液气体张力已与正常相去甚远,但仍能勉为运作。经过一定时间,这些所谓慢性呼吸衰竭或慢性呼吸障碍的病人,已对气体交换不足的情况产生代偿机制。另一方面,慢性病变也使他们处于一种脆弱的境地,素称健康者很易耐受的情况也能对他们造成损害。

急性呼吸衰竭时,血中O_2含量(供组织运用)减低到有可能使终末脏器功能失常明显加重的程度。动脉血中O_2分压(PaO_2)到达易损区带时的值,是氧合血红蛋白(oxyhemoglobin)解离关系上的一个关键点,PaO_2由此点再稍减低,就会使含O_2饱和(SaO_2)的血红蛋白量和动脉血中O_2含量(CaO_2)锐减。在实际工作中常把急性呼吸衰竭界定在$PaO_2 < 55$ mmHg(图99-1),这样的界定当然是有人为的色彩。一般说来,病人在曲线上所处位置即O_2被解离到组织中的位点,是决定有多少O_2能被细胞及其线粒体运用的最重要因素,通常氧合血红蛋白解离曲线(oxyhemoglobin dissociation curve)向右偏移,就可使肺内摄氧能力的轻度减低,由组织水平的O_2解离度得到补偿。曲线向左偏移,O_2与血红蛋白结合更为紧密,可向组织发送的O_2也随之减少。

这些临床考虑说明由PaO_2绝对水平作出的任何急性呼吸衰竭的定义都是人为的。一位调节功能良好的健康青年攀登高山,虽因吸入O_2压减低,$PaO_2 <$ 50 mmHg,但此人即使PaO_2低至40,亦不致发生急性呼吸衰竭。慢性阻塞性肺病(COPD)病人PaO_2常在50~55 mmHg范围,也可能因为PaO_2现为50 mmHg而考虑急性呼吸衰竭。但是一位日常PaO_2为60~70 mmHg的病人,如PaO_2降至50 mmHg,就有相当风险,氧合情况进一步降低,就会危及生命,故应认为已陷入急性呼吸衰竭境地。

传统上用于界定急性呼吸衰竭的动脉CO_2分压($PaCO_2$)水平是≥50 mmHg,如果同时伴有动脉酸中毒,pH≤7.30。这个定义把pH也联系上,因为一般

表 99-1

急性呼吸衰竭时的常用缩写术语

ABG	动脉血气或动脉血气分析
ALI	急性肺损伤
ARDS	急性呼吸窘迫综合征
ARF	急性呼吸衰竭
cm H_2O	厘米水柱
CaO_2	动脉血中氧含量
CcO_2	终末毛细血管中氧含量
CO_2	二氧化碳
COPD	慢性阻塞性肺病
CPAP	气道持续正压（自动呼吸的呼气时所用正压）
C_vO_2	混合静脉血中氧含量
F_IO_2	吸入氧分数
g/dL	克/分升
HbO_2	氧饱和血红蛋白
L/min	升/分
mL/kg	毫升/公斤
mmHg	毫米汞柱
NIPPV	非介入性正压呼吸
O_2	氧
$P_{(A-a)}O_2$	肺泡气与动脉血气中氧分压差（肺泡至动脉氧差）
P_ACO_2	肺泡气中二氧化碳分压
P_ACO_2	肺泡气中氧分压
PaO_2	动脉血中氧分压
PaO_2/F_IO_2	动脉血中氧分压与吸入氧分数之比
PBW	预期体重
P_CCO_2	终末毛细血管中二氧化碳分压
P_CO_2	终末毛细血管中氧分压
PEEP	呼气末正压（机械通气时呼气所用正压）
P/F	PaO_2/F_IO_2 之比
P_IO_2	吸入气体中氧分压
PO_2	氧分压
P_vCO_2	混合静脉血中二氧化碳分压
P_vO_2	混合静脉血中氧分压
Q	血流或灌注
RR	呼吸速率
SaO_2	动脉血中血红蛋白氧饱和%
$\dot{V}$	通气
$\dot{V}/\dot{Q}$	通气与血流之比
V_T	潮气量

认为是酸中毒引起功能失常和有关症状的。COPD 病人可能有慢性 CO_2 潴留，在代偿性呼吸性酸中毒的保护下，不致发生与 CO_2 增高有关的异常改变。但如 $PaCO_2$ 进一步急性增加，仍将发生症状和其他脏器功能失常征象。对大多数素称健康的人来说，如果动脉和组织氧合情况好，呼吸性酸中毒（即使严重到 pH 已降至 7.1）似仍能耐受良好。

低氧血症的发生机制

可使 PaO_2 减低的病理生理机制有 5 点：（1）吸入气体中氧分压（P_IO_2）低（如在高原或呼吸 O_2 百分数减低的混合气体）；（2）呼吸不足；（3）通气－血流（$\dot{V}/\dot{Q}$）失调；（4）解剖或功能性分流，肺内血液绕过肺泡进入体循环；（5）O_2 从肺泡毛细血管的弥散失常。分流实际上就是一种极端的 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失调（血液向无通气功能的肺泡灌注），临床上它与其他 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失调的区别是吸 O_2 有效（见后文）。

就临床角度而言，在海平面，弥散（diffusion）异常不是低氧血症的重要原因，因为在红细胞通过肺毛细血管期间，有足够时间用于弥散，即使已有严重肺病。不仅如此，即使已有弥散异常，并使血液缺氧，但同时几乎都会有 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失调即分流发生，而后者在构成低氧血症中的分量更重。除高原和呼吸的混合气体中 O_2 含量低的情况外，急性呼吸衰竭的主要原因是通气不足、$\dot{V}/\dot{Q}$ 失调和分流。

如果只有通气不足的情形存在，由此引起的低氧

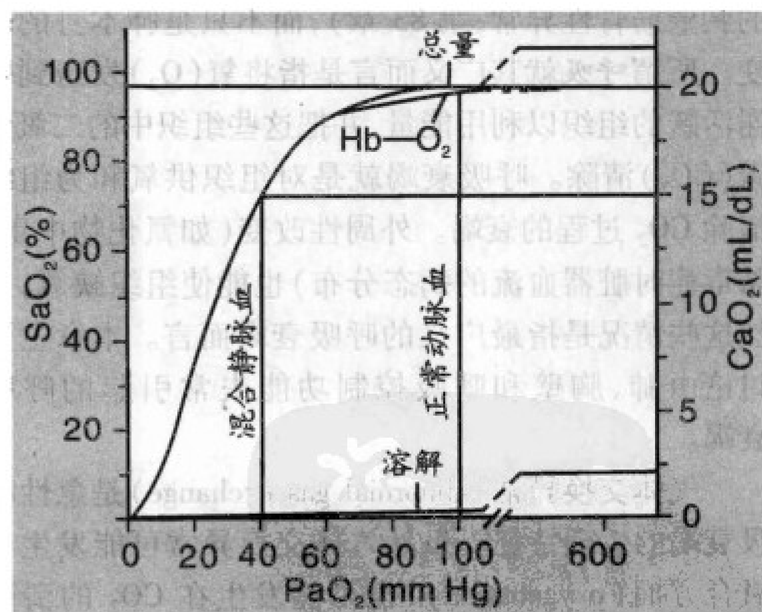


图 99-1 氧合血红蛋白的缔合－解离曲线。左为氧饱和度（SaO_2）轴，右为动脉氧含量（CaO_2）轴。CaO_2 是溶解在血浆中的氧（图中标有“溶解”）和血红蛋白结合的氧（$Hb \cdot O_2$）之和。注意血红蛋白正常时，溶于血浆中的氧量较小。当 PaO_2 位于曲线的“平段”（$PaO_2 \geq 60 \sim 65$ mmHg，$PaCO_2$ 正常，pH 正常）时，PaO_2 增加对总氧含量的影响亦相对甚小。温度、PaO_2、氢离子浓度或 2,3－二磷酸甘油酸增加，皆可使氧合血红蛋白缔合－解离曲线右移。SaO_2 为动脉血中血红蛋白氧饱和百分比。

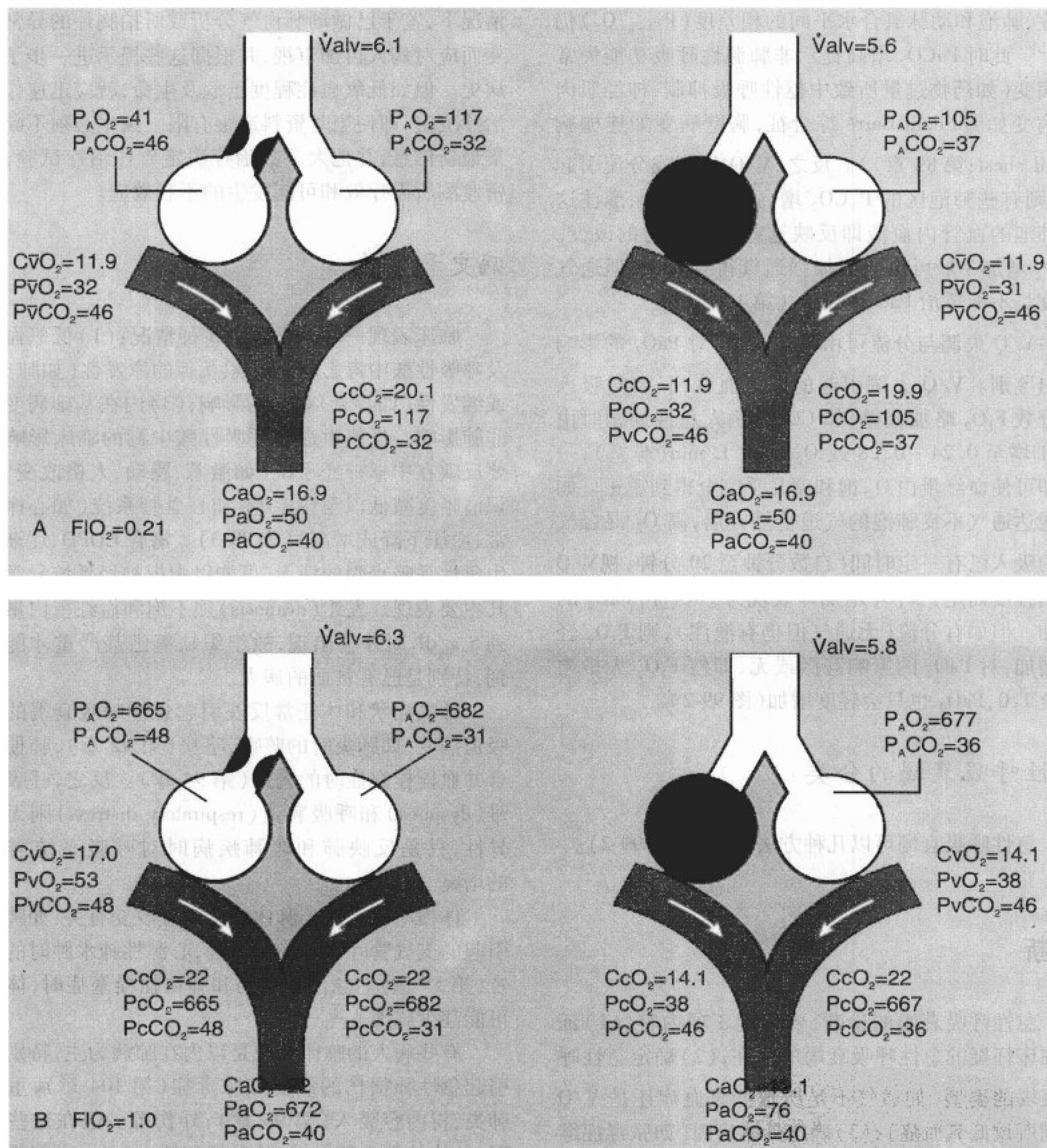


图 99-2 呼吸室内空气($F_IO_2=0.21$)时,增加吸入氧分数对动脉氧合情况的影响:(A)为呼吸100%氧($F_IO_2=1.0$),(B)为通气与血流($\dot{V}/\dot{Q}$)之比低(左)与分流(右)的不同,采用二区间肺模型。分流和$\dot{V}/\dot{Q}$减低的动脉血气影响是相同的(动脉血氧分压〈PaO_2〉=50 mmHg,动脉血二氧化碳分压〈$PaCO_2$〉=40 mmHg)但供氧后二者反应即有明显不同。如有分流存在,呼吸100%氧也只能使低氧血症得到部分矫治,因为动脉氧合状况是肺内不同部位终末毛细血管氧含量(C_CO_2)的平均数,不是氧分压(终末毛细血管中二氧化碳分压〈$PcCO_2$〉)的平均数。如果C_CO_2是混合性的,PaO_2即决定于动脉血中氧含量(CaO_2),而后者是由氧合血红蛋白缔合-解离关系(图99-1)决定的。如$\dot{V}/\dot{Q}$低(慢性阻塞性肺病时常有此情形),F_IO_2增加可使低$\dot{V}/\dot{Q}$区的肺泡PaO_2增高,而使动脉PaO_2明显增加。此图中位数据是由模型得来的,模型设计是使所有4种情况的$PaCO_2$都相同($PaCO_2$=40 mmHg),为此有时肺泡通气$\dot{V}alv$会稍有改变。还做了以下几种设定:(1)无弥散受限的情况;(2)氧耗=300 L/min,CO_2生成=240 mL/min;(3)心排出量=6.0 L/min;(4)左幅中低$\dot{V}/\dot{Q}$区肺泡血流量约为心排出量的60%,$\dot{V}/\dot{Q}$为正常的25%;(5)右幅中分流量37%(即心排出量的37%灌注无通气功能的肺泡)。F_IO_2=吸入氧分数;$\dot{V}/\dot{Q}$=通气与灌注之比;$PaCO_2$=动脉血中二氧化碳分压;CcO_2=终末毛细血管中氧含量;$PcCO_2$=终末毛细血管中二氧化碳分压;CaO_2=动脉血中氧含量;PO_2=氧分压;$\dot{V}alv$=肺泡通气;mL/min=毫升/分;L/min=升/分。

血症，肺泡和动脉氧合水平间的相差度（$P_{(A-a)}O_2$）仍正常。此时 $PaCO_2$ 增高提示非肺源性呼吸功能失常的病变（如药物过量所致中枢性呼吸抑制，神经肌肉性病变如 Guillain-Barré 综合征，胸壁病变如连枷胸〈flail chest；第 83 章〉）。反之，$\dot{V}/\dot{Q}$ 失调或分流引起的，则有些肺泡区的 P_ACO_2 增高，P_AO_2 减低，灌注这些肺泡的血管内血液即反映这些气体张力的改变。P_AO_2 增加一般可由全面加强通气得到矫正，但通气过度是不能矫治 PaO_2 减低的（第 100 章）。

$\dot{V}/\dot{Q}$ 失调与分流可由提高供 O_2 对 PaO_2 的影响作出鉴别。$\dot{V}/\dot{Q}$ 失调引起的低氧血症，只要对吸入氧分数 F_IO_2 略加调整，如 COPD 病人急性加剧时由 0.21 增至 0.24 ~ 0.28 或 O_2 1 ~ 2 L/min（鼻塞），一般即可使血红蛋白 O_2 饱和度几乎完全得到矫正。如果通达通气不良肺泡的气道仍然开启，高 O_2 混合气体的吸入已有一定时间（自数分钟至 20 分钟，视 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失调程度而定），F_IO_2 增加即表现为 PaO_2 和 PaO_2 的增加。但如有分流（无通气但仍有灌注），则 P_IO_2 轻度增加，对 PaO_2 的影响甚微或无，即使 F_IO_2 大量增加至 1.0，PaO_2 也只会轻度增加（图 99-2）。

急性呼吸衰竭的分类

急性呼吸衰竭可以几种方法来分类（表 99-2）。

诊断

急性呼吸衰竭的诊断，要强调 3 项内容：（1）证实临床怀疑的急性呼吸衰竭的存在；（2）确定急性呼吸衰竭的类型（如通气不足所致低氧血症还是 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失调所致低氧血症）；（3）确定具体病因（如脓毒症继发急性肺损伤或急性支气管炎致使 COPD 失代偿）。确定急性呼吸衰竭的类型和具体病因，是进行良好治疗的先决条件。

初步诊断要考虑来自以下 4 方面的信息：（1）病史和体检；（2）生理改变，特别是动脉血气改变，有助于低氧血症病理生理机制的了解；（3）胸片所见；（4）其他旨在揭示特异病因的检查所见。很多病例由病史反映的临床征象已甚明显，急性呼吸衰竭的类型（有时还包括病因）已昭然若揭，这样在开出确诊性实验室检查项目的同时，已可开始治疗。在另外一些情况下，鉴于已做动脉血气分析或所拍胸片的异常改变而应对病人再加审视，并根据这些提示进一步了解病史。但如低氧血症程度已危及生命，就应迅速作出治疗决定，即使当时资料还很有限。医生必须不断收集最新信息，并把大多数治疗决定看作治疗试验，周密监测所需疗效和可能发生的不利效应。

病史和体检

临床表现一般源于以下 3 种情况：（1）低氧血症及呼吸性酸中毒影响；（2）累及肺的原发性（如肺炎）或继发性（如心衰）病因的影响；（3）内在基础病变的非肺影响。低氧血症和呼吸性酸中毒的临床影响主要反映在中枢神经系统（如激惹、躁动、人格改变、意识清晰度减低以至昏迷等）和心血管系统（如心律失常、血压下降或增高）（表 99-3）。潜含 COPD、逐渐发生急性呼吸衰竭的病人，可能以中枢神经系统异常为其主要表现。发绀（cyanosis）须不饱和血红蛋白量达到 5 g/dL 时才会出现，故组织缺氧已甚严重才能见到，特别是已有贫血的病人。

肺的症状和体征常反映引起急性呼吸衰竭的呼吸道病变，如肺炎时的咳嗽、咯痰（第 92 章），肺梗死合并血栓栓塞症时的胸痛（第 94 章）。反之，呼吸困难（dyspnea）和呼吸窘迫（respiratory distress）则无特异性，只是反映肺和非肺疾病时对呼吸系统需求的增高。

体检所见可能与肺内特定病理改变有关，如肺炎引起的支气管呼吸音和捻发音，心源性肺水肿时的啰音（第 55 章）。急性肺损伤和肺血栓栓塞症时，体征可能甚少或无。

有些病人的临床表现是以内在肺病为主，特别是引起急性肺损伤的病变如脓毒症（第 104 章），重型肺炎，胃内容吸入（第 90 章），外伤等。但在这些情况时，体检常无特异性，除发热和低血压外，不能提供明显线索。

检查生理改变

临床疑为急性呼吸衰竭时，应由动脉血气分析回答以下几个问题：（1）***有无低氧血症？*** 主要决定于 PaO_2 和 SaO_2 测定值。血液缺氧程度不但证实急性呼吸衰竭的诊断，还有助于衰竭轻重的鉴定；（2）***有无通气过度现象？*** 如 $PaCO_2$ 增高，即有肺泡通气不

表 99-2

急性呼吸衰竭的分类系统

缺氧性 ARF 还是碳酸过多－缺氧性 ARF

- 缺氧性 ARF 病因
  - 急性肺损伤/ARDS
  - 肺炎
  - 肺血栓栓塞症
  - 急性大叶性肺不张
  - 心源性肺水肿
  - 肺挫伤
  - 急性胶原性血管病(Goodpasture 综合征,系统性红斑狼疮)
- 碳酸过多－缺氧性 ARF 病因
  - 肺病
    - COPD
    - 哮喘
  - 药物性呼吸抑制
  - 神经肌肉性
    - Guillain-Barré 综合征
    - 急性重症肌无力
    - 脊髓肿瘤
  - 代谢紊乱所致软弱(包括低磷酸盐血症,低镁血症)
  - 筋骨性
    - 强直性脊柱炎
    - 脊柱后凸
  - 肥胖性通气不足综合征(常伴有能引起 ARF 的其他病变)

低氧血症的病因机制

- $P_{(A-a)}O_2$ 正常*
  - P_IO_2 ↓
    - 高原反应;P_IO_2 低混合气体运用不当性通气不足
    - 见上文碳酸过多－缺氧性 ARF 病因
- $P(A-a)O_2$ 增高*
  - 通气－血流($\dot{V}/\dot{Q}$)失调
    - 气道病
    - 血管病(含肺血栓栓塞症)
  - 分流
    - 急性肺损伤/ARDS
    - 肺炎
    - 肺实质病
    - 心源性肺水肿
    - 肺梗死
  - 弥散受限†

伴有或不伴有慢性肺病的 ARF

- 有慢性肺病
  - COPD
  - 哮喘
  - 肺实质病
  - 肺/胸壁限制性病变
- 不伴有肺病(可能伴有慢性病)
  - 急性肺损伤/ARDS
  - 肺炎
  - 肺血栓栓塞症

脏器系统受累与 ARF

- 呼吸(肺与胸)
  - 气道/气流受阻
    - COPD
    - 哮喘
  - 肺实质
    - 肺炎
    - 急性肺损伤/ARDS
    - 慢性胶原血管病急性发作(如 Goodpasture 综合征或系统性红斑狼疮)
- 中枢神经系统
  - 呼吸抑制
    - 增加镇静剂,有呼吸影响的安定剂,阿片类,乙醇
  - 脑干和脊髓受累
    - 肿瘤,外伤,血管意外
  - 神经肌肉性
    - Guillain-Barré 综合征
    - 重症肌无力
  - 心血管性
    - 心源性肺水肿
    - 肺血栓栓塞症
  - 肾/内分泌
    - 容量负荷过重
    - 代谢异常

* 以肺泡气体公式计算,详见正文。

† 讨论见正文。

ARDS＝急性呼吸窘迫综合征;ARF＝急性呼吸衰竭;COPD＝慢性阻塞性肺病;F_IO_2＝吸入氧分数;$P_{(A-a)}O_2$＝肺泡与动脉氧差;P_IO_2＝吸入氧分压;$\dot{V}/\dot{Q}$＝通气与血流比。

足存在。(3)**通气不足程度能解释低氧血症吗?** 如 $P_{(A-a)}O_2$ 正常,通气不足即可对低氧血症的存在和程度作出解释,在这种情况下,急性呼吸衰竭的最可能原因是中枢神经异常或胸壁异常。$P_{(A-a)}O_2$ 增高,而通气不足不能完全解释低氧血症,必然还有另一情况存在。常见诊断如 COPD,严重哮喘,早期急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等;(4)如血液缺氧但并无通气不足存在,则应由 $P_{(A-a)}O_2$ 增高得到证实,并由呼吸 O_2 含量增高的混合气体的反应,回答以下问题:**$P_{(A-a)}O_2$ 增高,是由于 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失常还是分流?** 如果低氧血症主要是 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失常所致,即可能为气道病,如 COPD 或急性严重哮喘;或为血管病如肺血栓栓塞症。

表 99-3

低氧血症和碳酸过多的临床表现

低氧血症	碳酸过多
心动过速	嗜睡
呼吸加速	昏睡
焦虑	不安
出汗	震颤
意识状态改变	口齿迟钝
精神错乱	头痛
发绀	扑翼样震颤(姿势保持不能)
血压增高	视乳头水肿
血压减低	昏迷
心动过缓	出汗
惊厥发作	
昏迷	
乳酸酸中毒*	

*由于心排出量不足、严重贫血或血流再分配,氧输送常更减低。

如果低氧血症主要是分流所致,则可能病因为充气间隙的病变(如心源性肺水肿、早期急性肺损伤或ARDS时的非心源性肺水肿,或为急性肺炎的化脓性肺分泌物),不很常见的原因如心内或解剖性肺内分流。充气间隙病变应由胸片异常证实,如胸片正常,应考虑超声心动图检查心内分流。

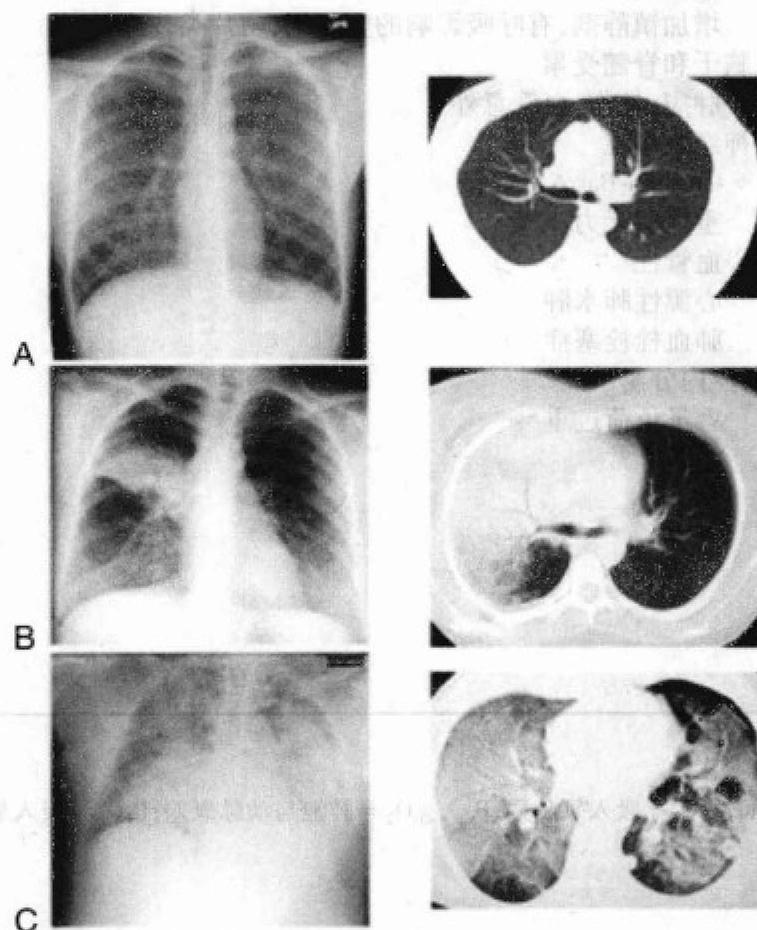


图 99-3 引起急性呼吸衰竭的 3 种最常见胸片和 CT 扫描上的改变。A,胸部较清晰,符合气道病急性加剧(即哮喘和慢性阻塞性肺病)或中枢神经系统/神经肌肉性疾病所致急性呼吸衰竭。B,局限性肺泡充盈性阴影,最常见于急性肺炎时。C,弥漫性双侧肺泡充盈性阴影,符合急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征。注意 C 中 CT 扫描所见左侧小量气胸和空洞,前后位胸片上不明显。

胸部放射线检查

急性呼吸衰竭时胸片所见不外以下 3 种(图 99-3):(1)正常(或相对正常);(2)局限性肺泡充盈阴影;(3)弥漫性肺泡充盈阴影。弥漫性间质阴影也是可能的,但引起此型改变的病变一般起病较缓,故与慢

表 99-4

慢性阻塞性肺病并有急性呼吸衰竭病人的处理要点

1. 监测和治疗危及生命的低氧血症(以下措施几乎都应同时实施)
   a. 临床检查,并由动脉血气分析或血氧定量测定氧合状况
      (1)如有低氧血症,应即给氧,可用鼻塞(低流量〈0.5~2 L/min〉一般即可),或以 Venturi 型面罩给氧
      (2)如需呼吸支持,考虑非介入性通气
      (3)确定是否需要插管,几乎全由临床情况作出决定——如病人昏迷或意识已极迟钝,应立即进行
   b. 多数病人的合理目标是 $PaO_2$55~60 mmHg,或氧饱和度(SaO_2)88%~90%
   c. F_IO_2 改变后,检查血气,注意二氧化碳潴留征象
2. 开始矫治危及生命的酸中毒
   a. 最有效的方法是矫治 ARF 的内在病因(如支气管痉挛,感染,心衰等)
   b. 考虑通气支持(主要由临床考虑)
   c. 严重酸中毒时,可以考虑应用碳酸氢盐,但常无效,亦无证据表明有何临床效益
3. 如需呼吸支持,考虑非介入性机械通气
   a. 患者必须上气道反射完好,意识机敏,合作,血流动力学情况稳定
   b. 注意监护——病人是否不能耐受面罩,血流动力学情况不稳,或意识状态恶化:考虑插管
4. 治疗气道阻塞和引发 ARF 的基础病变
   a. 药物治疗气道阻塞:系统性皮质类固醇和支气管扩张剂(异丙托铵及β-肾上腺素能药)
   b. 提高对分泌物的清除:鼓励病人咳嗽,如咳嗽障碍,胸部理疗(有效时试用)
   c. 治疗内在基础病变(如抗生素,利尿剂)
5. 预防疾病并发症和医源性并发症
   a. 预防肺血栓栓塞:肝素皮下注射(如无禁忌)
   b. 胃肠并发症:预防胃肠出血
   c. 血流动力学:通气病人监测和减少自发性 REEP
      (1)治疗内在阻塞
      (2)减低每分钟通气量;应用受控低通气
      (3)用小潮气量;增加吸气流速,减少吸气时间,延长呼气时间
   d. 心律失常:保持氧合作用,矫正电解质紊乱

ARF = 急性呼吸衰竭;F_IO_2 = 吸入氧分数;PEEP = 呼气末正压。

性呼吸衰竭有关。如胸片正常(即清晰或相对清晰),则更可能是COPD、哮喘或肺血管病如血栓栓塞症之类疾病。如果是局限性肺泡充盈失常,则肺炎是主要考虑的,但肺栓塞和肺梗死亦不可忘。如为弥漫性(双侧性)肺泡充盈异常,主要应考虑心源性肺水肿、急性肺损伤(如脓毒症、外伤、胃内容吸入等,表99-4)和弥漫性肺炎。胸片结合动脉血气分析可能更有帮助。急性肺损伤临床表现原不明显的病人,如发现显著分流,可能提示该诊断,胸片应有助于这种可能性的证实。

其他诊断检查

一切急性呼吸衰竭病人都应做全血细胞计数(包括血小板计数)、常规血生化检查、凝血酶原时间和尿液分析,以筛检可能存在的内在病因和并存疾病。其他血检查项目应视临床情况而定。如ARDS的病因可能为胰腺炎时,可查血清淀粉酶水平,通气不足疑为严重甲状腺功能不全所致时,应查甲状腺指数。疑为脓毒症时,应做血培养。

如有异常液体聚集特别是有胸水(第95章)时,应抽样送检以利诊断。疑为肺炎时,应做痰培养。

其他特异性检查项目,应视病史、体检、动脉血气分析和胸片而定。脓毒症和急性肺损伤病人可能应做腹部CT扫描,追索感染来源。胸片不能确诊时,胸部CT扫描可能有助于肺内病变的确定。疑为卒中累及呼吸中枢时,可能需做头部CT扫描。常规血生化检查即能发现糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis)和肾衰竭。

治疗

一般原则

急性呼吸衰竭的治疗,应视病因、临床表现和病人基础状况而定。有些目标是一切病人通用的:(1)矫治低氧血症,以消除或减少对生命的明显威胁;(2)酸中毒如亦危及生命,也应矫治;(3)保持心排出量,如有减低应予改善;(4)治疗内在基础病变;(5)防止可预见的并发症。

如何矫治低氧血症,具体方式当视急性呼吸衰竭的病因而定。但提高吸入O_2浓度几乎是所有病人治疗的核心内容。

除内在基础病变外,酸中毒应矫治到何水平,仍未尽悉。过去认为应使动脉pH恢复正常,但很多严重ARDS病人对呼吸性酸中毒和联合性呼吸与代谢性酸中毒似都能充分耐受,因此pH 7.15未必应以碳酸氢盐矫治。但如酸血症(acidemia)同时伴有临床并发症如心律失常或意识混浊而别无其他病因,则这样的酸中毒应予矫治。治疗目标是改善酸中毒,以缓解或减轻并发症,但一般也无需使pH值恢复正常(第113章)。

保持心排出量对急性呼吸衰竭时的输氧治疗极为重要,特别是可能影响心排出量的机械通气和呼气末正压(PEEP)通气时。肺动脉插管虽能测定心排出量和液体状况,但有此插管的病人,似并不比情况相当而未插管的病人治疗收效更好,也许还更不如,因此现正就这种情况下的肺动脉插管问题进行研究。

很多可使生理参数得到短期改善的治疗措施,可能在临床长期重要转归上是不利的。如所有病人都由输血使血红蛋白>10 g/dL的作法,就会使非心脏病人的死亡率增高,即使血液的携氧能力已迅速提高;[1]又如采用较大的潮气量(即10 mL/kg)也会使ARDS病人的死亡率增加,尽管它比低潮气量时更能迅速改善PaO_2。[2]

氧合状况、酸碱平衡和心排出量的改善,都只能收到暂时效益,除非内在基础病变已被正确诊断和治疗。急性肺损伤病人,虽给予优质支持疗法,仍可因脓毒症的存在而使肺及其他脏器的损伤加剧。同样,如果COPD病人发生急性呼吸衰竭的引发病因未被发现并予治疗,支持疗法可能也是徒劳无益的。并发症的发生可能由于急性呼吸衰竭的生理效应和造成这样情况的疾病过程,或为病情危重及其相关治疗的影响(如睡眠被剥夺),也可能是治疗有关的医源性并发症。

改善氧合状况

PaO_2 >60 mmHg,一般即可使SaO_2由低达到90中段。提高PaO_2的方法有供O_2,药物,持续气道正压(CPAP),机械通气(必要时加用PEEP等类措施),俯卧位等。PEEP、药物处置和体位主要用于急性肺损伤时(见后文)。

初期给氧浓度和流量,决定于低氧血症的轻重、临床诊断、引起低氧血症的可能病理生理机制和现有供氧系统等。为使气管F_IO_2与输送F_IO_2相同,O_2

输送系统发送的气流须与病人吸入已知 F_IO_2 气体时的高峰吸气流速对应。高流量 O_2 混合器即能满足这项要求，它以≥80 L/min 的流量供气，或以任何 F_IO_2 为未插管病人供气。但是这些系统需用的 O_2 流量大（由壁库或气槽供气），这种条件不是普遍都有的。未插管病人的其他供气系统（包括鼻管、简单面罩、非重吸和部分重吸面罩）是用简单调节器，把由壁库或气槽发送的 12 L/min O_2 与室内空气混合，故其流量常不能适应病人高峰吸气流速的要求。病人需从外界补充空气，故气管中 F_IO_2 即 P_IO_2 情况不明。补充气量决定于病人吸气形式和每分钟呼吸量。这样运作虽然形成的 F_IO_2 数据不详，但只要它能保持发送，并使动脉 O_2 饱和度达到适当水平（由动脉血气分析或氧量测定监护），就能达到满意结果。鼻塞（nasal prongs）能发送气管 F_IO_2 约 0.50，非重吸式面罩能发送50% ~100% O_2，二者皆视吸气形式和流速而定。如只是通气不足或 $\dot{V}/\dot{Q}$ 失调，可能只需使 F_IO_2 稍加增高，如以 Venturi 原理面罩输送 F_IO_2 0.24 或 0.28，或以鼻塞（或机械通气）输送 1 ~2 L/min 流量的 O_2。但如低氧血症是分流引起的，所需 F_IO_2 就要高得多（如 >0.7）。疑为著量分流时一般都用到 F_IO_2 1.0，以后再视 PaO_2 情况逐渐下调。

危重病人对肺有毒性作用的 O_2 浓度现仍未详，但此前损伤对 O_2 中毒可能有耐受作用，而其他调适因素如博来霉素（bleomycin）可能使氧化损伤加剧，F_IO_2≥0.8 一般认为对人肺有损伤作用，至少对正常人肺是如此。由于还不知道怎样的低浓度是安全的，因此应采用能达到适当 O_2 饱和度（SaO_2≥90%）的最低 F_IO_2。如需用到 F_IO_2≥0.5 ~0.7，才能达到适当氧合，就应考虑其他措施，特别是 PEEP 或 CPAP（见后文）。但是即使 F_IO_2 只约 0.5，可能也会伤及气道中纤毛作用和肺泡巨噬细胞的杀菌功能，现在还不清楚这些影响在临床上有何意义。

吸入低浓度 O_2，可用鼻塞或鼻管，病人一般都耐受良好，还可在吸氧期间咳嗽、说话、进食和饮水。如果鼻通道是开放的，则病人是以鼻还是以口呼吸，对 P_IO_2 影响不大，因为在以口呼吸时，O_2 也是从后鼻咽部进入的。O_2 水平可由到达鼻塞的流速调节。COPD 病人流量低至0.5 ~2 L/min 一般即已够用，除非低氧血症是肺内分流引起的（常见于急性肺炎时）。流量 >6 L/min，也只能使 P_IO_2 稍有增加。由于气道通过鼻腔时有干燥和刺激作用，因此高流速时应考虑面罩。采用 Venturi 原理的氧气面罩，能调节 F_IO_2，疑为 COPD 病人尤为适用，但要注意防止 CO_2 潴留，这是不加调节地输 O_2 时可能发生的。以带 O_2 储库的非重复呼吸性面罩，可用更高 F_IO_2（0.5 至接近 1）。如需用 F_IO_2≥0.70 持续数小时以上，特别是对病情还不稳定的病人，应考虑气管插管（endotracheal intubation），这样可以密闭系统给 O_2，病人的 SaO_2 也能得到可靠的维持。急性呼吸衰竭病人安置人工气道的指征是：保护气道防止胃内容的大量吸入，输送更高的 F_IO_2，便于建立长期机械通气，协助控制呼吸分泌物（第 101 章）。

可使动脉氧合程度增加的通气措施包括机械通气本身和 PEEP/CPAP 的应用，所有这些措施，都能使原来通气不良和未通气肺区恢复通气。机械通气时大潮气量虽能使肺不张区开启，初期还能使氧合状况改善，但高潮气量能引起肺损伤，特别是已经受到伤害的肺。由于损伤机制与膨胀过度有关，而后者又与膨胀压相关，因此在吸气末无气流阶段（任何给定潮气量时）测得的高坪压力，可以反映损伤的可能性。坪压 >25 ~30 cmH_2O 时的潮气量，可能扩张过度。除过度扩张的潮气量外，另如腹胀、胸水、气胸等，也能使坪压增高。

CPAP 是在自动呼吸时呼气周期中保持正压。**PEEP** 则是在整个呼气周期中保持正压，随同机械通气应用（第 101 章）。CPAP 和 PEEP 可使虽有灌注但过去不通气的微观肺不张区投入使用。CPAP 和 PEEP 理论上具有这样的优点：可使这些肺区在呼气时有些保持开启，防止肺单位的周期性关闭和再开启，从而造成肺泡壁的应力和损伤。如何把握 CPAP 和 PEEP 的应用度，并与高 F_IO_2 时发生 O_2 中毒的风险进行比较，现仍未详。PEEP 可使胸内压增高，减少静脉对心脏的回流，从而减低心排出量。故 PEEP 应精心调控在适当水平，以由无毒性 F_IO_2 取得适当饱和度，而又不致影响心脏排出量。

特异性呼吸衰竭综合征

慢性阻塞性肺病

严重 COPD 病人的急性呼吸衰竭，住院期间死亡率约6% ~20%（第 85 章）。内在基础病变的轻重和急性诱发病变的轻重，都是决定医院存活率的重要因素。如呼吸衰竭时 pH <7.25，院内死亡率即较高。但是 pH、PaO_2 和其他临床特征，用于特定病人存活率的预测则是不可靠的。现在还不清楚急性呼吸衰竭的发生，如果病人幸能活过急性发作期，是否会使

长期预后受到影响。

诊断

COPD引起急性呼吸衰竭的病人,常有呼吸困难和咯痰加重的病史。但急性呼吸衰竭也可以隐匿的方式出现,如意识状态的改变,心律失常,或为其他心血管异常等。因此COPD病人出现明显非特异性临床改变时,都要想到急性呼吸衰竭的可能,而由动脉血气分析证实或排除之。pH有助于确定通气不足是部分还是肯定急性的。未经肾代偿的情况下,急性呼吸性酸中毒时 $PaCO_2$ 每增高10 mmHg,pH可使减低0.08。而肾代偿机制正常时,慢性呼吸衰竭病人 $PaCO_2$ 每增加10 mmHg,pH只下降约0.03。

治疗

COPD病人一旦确定急性呼吸衰竭,就要注意追查诱发病因(表99-4)。如呼吸驱动减弱(常为镇静过度所致);肌力或功能减低(常与电解质紊乱有关,包括低磷酸盐血症和低镁血症等);胸壁弹性减低(可能与肋骨骨折、胸水、肠麻痹或腹水有关);肺气体交换量减低(肺不张、肺炎或肺水肿所致);气道阻力增加(支气管痉挛或分泌物增多);也可能是代谢性 O_2 的需要增加(如系统性感染时)。这些病变很多都能影响咳嗽机制,削弱气道分泌物的清除,从而引起急性呼吸衰竭。

最常见的诱发因素是气道感染,特别是急性支气管炎。但要从临床甚至微生物学角度,确定病毒、肺炎支原体、下气道慢性感染(如流感杆菌、肺炎链球菌)的作用则是很难的。COPD急性加剧常为新感染所致,而不是原已移居体内菌丛感染的再现。与安慰剂对比,抗生素在毒性反应尚无明显增加的情况下,缩短急性加剧病程的作用不是很强的,● 对以后发生耐药微生物影响如何,则仍未详。但是对急性加剧已重至足以引发急性呼吸衰竭,临床表现符合急性气管支气管炎(第85章)的COPD病,抗生素治疗已是常规工作。COPD病人的急性呼吸衰竭,约20%病例是肺炎所致。与正常群体相比,有社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia)的COPD病人,更易发生革兰阴性肠菌及军团菌感染,亦更易发生耐药菌株。

急性呼吸衰竭的其他常见诱发因素还有心衰和内在COPD的加剧(常与病人未遵嘱用药有关)。这种情况下次常见又常很难诊断的病因是肺血栓栓塞症。严重急性呼吸系统综合征(SARS)应予支持疗法,目前尚无特异性抗病毒疗法(第92章,第299章)。

很多COPD和急性呼吸衰竭病人,都可以在普通内科病房治疗,而不是进入重症监护病房(ICU),条件是急性呼吸衰竭的诱发病因已被诊断,并有可能通过适当治疗收到效果;如有血气改变,已由 O_2 治疗收效,不致危及生命;病人在治疗中又能保持合作,还能为病人提供适当临床和呼吸护理(第85章)。但如病情不稳定,需做严密观察和监护,仍应收入重症监护病房。

COPD和急性呼吸衰竭病人是否使用机械呼吸,必须依据临床情况作出决定,而不是听命于特定动脉血气分析结果。一般说来,如果病人意识机敏,治疗合作,机械呼吸即无必要。如需给予呼吸支持,应决定于用非介入性治疗还是气管插管。很多研究都证明:非介入性通气支持(不做气管插管)对COPD病人特别有利,用于适当病例,如无可能引起并发症的因素,可使死亡率减低。● 但病人应能耐受鼻或面罩,充分合作,血流动力学情况稳定,上气道反射完好(以防发生吸入)。非介入性通气一般对病人更为舒适,减少镇静用药的需要。但非介入性通气矫治血气较慢,可能发生腹胀。患者需予周密监护,如病情恶化或病人不能耐受面罩,即应气管插管。

表99-5

急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的相关病变

常见

脓毒感染(革兰阳性或阴性细菌,病毒,寄生虫)
弥漫性肺炎(细菌,病毒,真菌)
胃内容吸入
外伤

次常见

接近溺毙(淡水,海水)
药物过量
　乙酰水杨酸
　海洛因及其他麻醉剂
大量输血(可能为严重外伤标志,但亦可见于胃肠道大出血时,特别是严重肝病患者)
白细胞凝集反应
吸入烟雾或腐蚀性气体(常为高浓度)
胰腺炎
脂肪栓塞

不常见

粟粒性结核
吸入百草枯
中枢神经系统损伤或缺氧(神经病因性肺水肿)
心肺转流(体外循环)
严重急性呼吸系统综合征(SARS)

自发性 PEEP 即内在 PEEP 并有空气潴留(air trapping),是 COPD 病人常见而危险的通气并发症。有明显肺气肿、肺顺应性增加的病人,肺泡压的任何增加都会使肺容积和胸腔压力增长更甚。结果是发生静脉回流减低的风险增大,影响心排出量。COPD 病人应用机械通气时,这是必须考虑和追查的并发症。

急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征

定义

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome;ARDS)是1967年提出的,特征是突发性弥漫性肺损伤,表现为严重低氧血症(分流)和胸片上广泛性肺浸润而无明显心衰。上世纪90年代初,**急性肺损伤**(acute lung injury)的术语正式引用,包括传统的 ARDS 和较轻形式的肺损伤。急性肺损伤和 ARDS 的定义要求有符合肺水肿的两侧肺浸润,而无临床心衰征象(一般由无左房压力增高征象决定),但二者在氧合情况的改变程度上是不同的:如 PaO_2 除以 $F_IO_2 \leqslant 300$,病人即被界定为急性肺损伤;如 PaO_2 除以 $F_IO_2 \leqslant 200$,该病人即符合 ARDS。

表 99-6

非心源性和心源性肺水肿的相关特征*

非心源性(ARDS)	心源性/容量负荷过重
病史	
较年轻	年龄较大
无心脏病史	有过心脏病史
液体平衡适当(休克或外伤复苏后难以评估)	高血压,胸痛,新发心悸,液体正平衡
体检	
颈静脉平伏	颈静脉增高
高动力型脉搏	左室增大,抬举,喘息,动力障碍
生理性奔马律	S_3 及 S_4;心杂音
无水肿	水肿:胁腹,骶前,小腿
心电图	
窦性心动过速,非特异性 ST-T 波改变	原有或现有缺血性改变,室上性心动过速,左室肥大
胸片	
心脏大小正常	心脏扩大
外周分布型浸润	中心或肺底浸润;支气管周围和血管充血
支气管含气征常见(80%)	间隔线(Kerley 线),支气管含气征(25%),胸水
血流动力学测定	
肺动脉楔压<15 mmHg,心指数>3.5 L/(min·m²)	肺毛细血管楔压>18 mmHg,缺血时心指数<3.51 L/(min·m²),容量负荷过重可能>1.5

*这些特征一般敏感性和特异性都不高。虽然与肺水肿类型有关的改变较为常见(见表),但阳性和阴性预报值也不高。

流行病学

现有资料提示:急性肺损伤的年发生率是每10万人口中40~75例。如果再加上相关病例死亡率(现为30%~50%,但与疾病轻重高度相关),可知急性肺损伤和 ARDS 是重大公卫问题,也是死亡的重大原因。

急性肺损伤应看作由其他某种病因引起的临床综合征(表99-5)。这种基础性临床病变可能直接伤及肺,如弥漫性肺炎和胃内容吸入时;也可能是间接使肺受累,如严重脓毒症(第104章)和严重胸外创伤(第108章)时,严重脓毒症在世界各地都是急性肺损伤的最常见诱发病因。病原微生物则大相径庭,从革兰阴性和革兰阳性细菌到病毒,以至钩端螺旋体感染和疟疾。肺炎是否弥散性而由支气管内膜蔓延波及大部肺区,还是局限性肺炎引起脓毒综合征,而使其他肺区继发受累,可能很难确定。

病理

虽然引起急性肺损伤的基础病变种类不一,但肺对此作出的反应则是比较单一的,临床所见、生理改变和形态学异常相似。急性肺损伤和 ARDS 的病理改变是非特异性的,即病理学家们描述的**弥漫性肺泡损害**,可见上皮细胞(特别是Ⅰ型肺泡细胞)和肺血管内皮细胞异常。最初是炎症性改变,肺泡液中一般以中性粒细胞为主,并有透明膜(hyaline membranes)发生,它与早产儿的婴儿呼吸窘迫综合征时所见情况相似,可能与逸漏到肺泡腔中的大分子量蛋白有关。肺泡积液影响到表面活性物质(surfactant),质和量都会发生改变,从而导致微小肺不张(microatelectasis),免疫功能可能也有削弱。细胞因子和其他炎症介质一般也会明显增多,但在支气管肺泡灌洗和体循环血液中显示的改变类型,则会随着时间的推移而改变。肺修复被打乱,出现纤维增生的初期征象,支气管肺泡灌洗液中有前胶原(procollagen)分解产物出现,以

后继以瘢痕化。肺活检或尸检时见到的肺纤维化,与特发性肺纤维化时见到的改变相同(第88章)。但由于ARDS幸存者经过一定时间,肺功能仍能改善,因此估计这种瘢痕化可能也是可逆的。

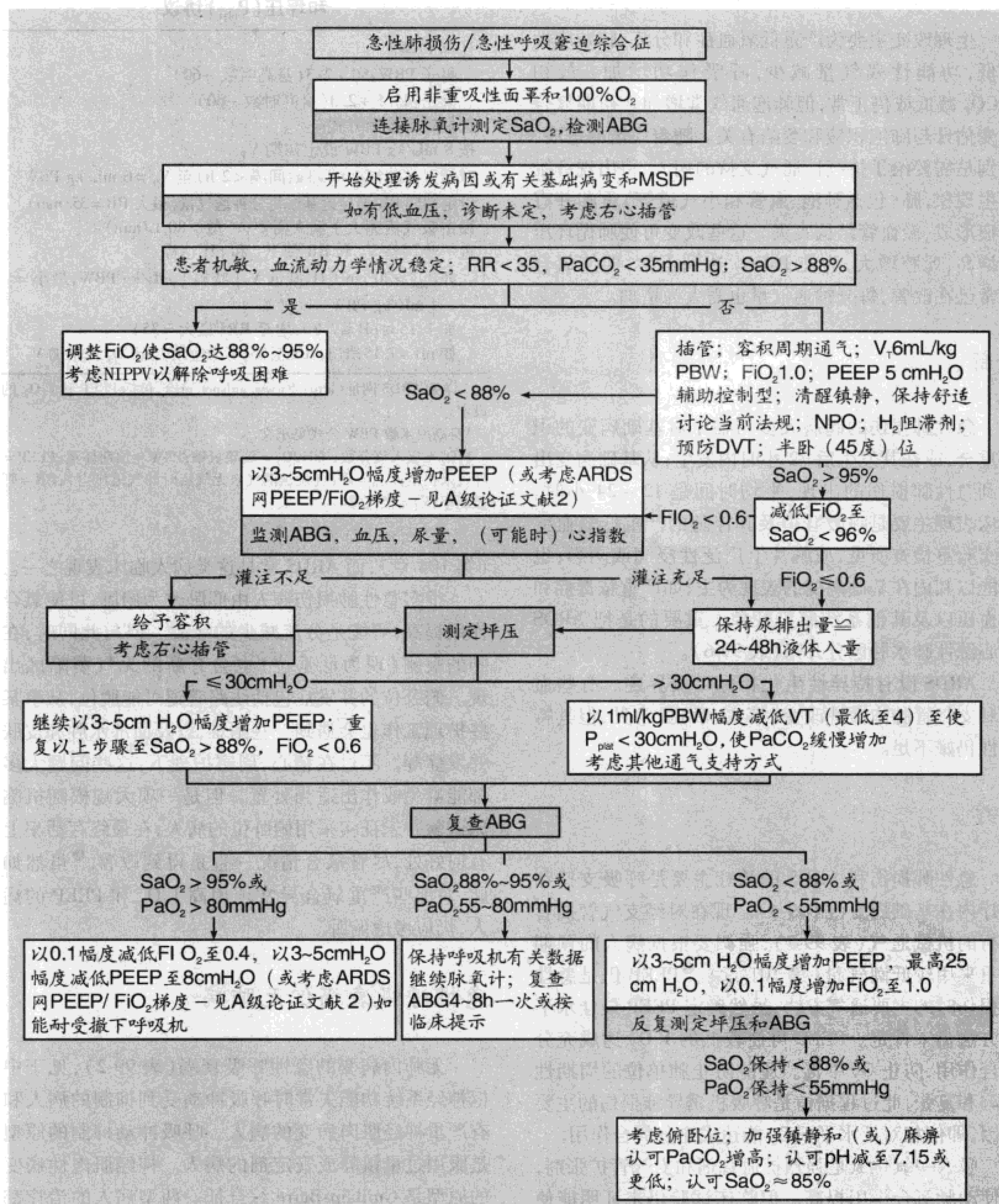


图99-4 急性呼吸窘迫综合征初步治疗步骤。ABG=动脉血气分析;CO_2=二氧化碳;DVT=深静脉血栓形成;F_IO_2=吸入氧分数;MSOF=多系统脏器衰竭;NIPPV=非介入性间歇性正压通气;O_2=氧;$PaCO_2$=动脉二氧化碳分压;PaO_2=动脉氧分压;PBW=预期体重;PEEP=呼气末正压;P_{plat}=坪压;RR=呼吸速率;SaO_2=动脉氧饱和度;V_T=潮气量。

病理生理

生理改变主要为严重低氧血症和分流，肺顺应性减低，功能性残气量减少，呼吸作功增加。最初 $PaCO_2$ 减低或仍正常，但肺泡通气常增加。初期氧合改变估计与肺泡积液和萎陷有关。随着病情的进展，特别是需要给予持续性通气支持的病人，将出现纤维增生现象，肺（包括肺泡、血管和小气道等）重塑并有瘢痕形成，微血管结构丧失。这些改变可使肺循环压力增高，死腔增大，为使 $PaCO_2$ 达到正常，即使氧合异常已在改善，每分钟通气量也需大为增加。

诊断

急性肺损伤的起病大多与临床对基础病变的识别重合，或在其发生后 72 小时内发生；从基础病变出现到急性肺损伤的出现，平均时间是 12～24 小时。临床表现主要是呼吸窘迫及其伴随的严重低氧血症性实验室检查所见，或胸片上广泛性浸润或阴影；也可能以其内在基础病变的表现为主，如严重脓毒症和低血压以及其他系统感染征象。重要的是把 ARDS 与心源性肺水肿区分开来（表 99-6）。

ARDS 没有特异性生化指标可资界定。有些血液和支气管肺泡灌洗改变（第 82 章）虽常见，但其特异性仍嫌不足。

治疗

急性肺损伤和 ARDS 的治疗主要是呼吸支持和治疗内在基础病变（图 99-4）。现在对经支气管插管进行的机械通气（表 99-7），强调要根据病人的预期体重采用较低潮气量（第 101 章）。●PEEP 仍是急性肺损伤时的主要通气方法，虽然确定 PEEP 最佳水平的方法仍未肯定。PEEP 可使较低的 F_IO_2 达成充分氧合作用，防止 O_2 中毒。还能防止肺单位的周期性萎陷和复张，此过程据信是呼吸机诱导肺损伤的主要原因，即使相对低水平 F_IO_2 能达成充分氧合作用。

吸入一氧化氮是强烈扩血管剂和支气管扩张剂，可使动脉氧合作用提高。但临床试验仍未证明能使病人转归得到改善，●因此不能推荐为成人急性呼吸衰竭的常规治疗。迄今针对炎症成分的治疗尚无一获得成功，但活化蛋白 C 能改善脓毒症病人的转归

表 99-7

ARDS 网上通气处理有关潮气量（V_T）和坪压（P_{plat}）协议*

计算 PBW
男子 PBW：50 + 2.3（身高吋数 − 60）[†]
女子：45.5 + 2.3（身高吋数 − 60）[†]
选择辅助控制方式
按 8 mL/kg PBW 设定初期 V_T
减低 V_T（减幅 1 mL/kg，间隔 <2 h）至 V_T = 6 mL/kg PBW
设定初期 RR 至接近基线每分钟通气量（最大 RR = 35/min）
设定吸气流速大于病人需要（一般 >80 L/min）
进一步调整 V_T 和 RR 使 P_{plat} 和 pH 达标
如 P_{plat} > 30 cmH_2O，减低 V_T（减幅 1 mL/kg PBW，最小 = 4 mL/kg PBW
如 7.15 ≤ pH ≤ 7.30，增至 RR（最大 = 35）
如 pH = 7.15，增加 RR 至 35；考虑应用 $NaHCO_3$ 或增加 V_T

* 详见 ARDS 网址（http://www.ardsnet.org），包括 PEEP 和 F_IO_2 的设定。

† 身高厘米数 PBW 公式见正文。

F_IO_2 = 吸入氧分数；$NaHCO_3$ = 碳酸氢钠；PBW = 预期体重；PEEP = 呼气末正压；P_{plat} = 坪压（发送潮气末无气流时的气道压力）；RR = 呼吸速率；V_T = 潮气量。

（第 104 章），而 ARDS 常是这类病人临床表现之一。

很多急性肺损伤病人由仰卧改为俯卧，可使氧合作用提高，可能是分流减少的缘故。但与此同时，在肺的腹侧（现为低垂位）也会有新的无气萎陷区出现。俯卧位的并发症包括线路管道可能脱位，从事某些护理工作也会遇到一些困难，以及面部水肿和皮肤并发症等。不过在精心、周密护理下，这些问题大多都能避免或作出适当处置。但是一项大规模随机临床试验并未证实采用俯卧位的病人，在最终存活率上有何好处，尽管氧合情况一直是得到改善。●虽然如此，对那些严重氧合异常须用高 F_IO_2 和 PEEP 的病人，仍应考虑俯卧。

急性呼吸衰竭但无肺病

无肺内病变的急性呼吸衰竭（表 99-2），见于中枢神经系统功能失常时呼吸冲动受到抑制的病人和有严重神经肌肉病变的病人。呼吸冲动抑制的原型是服用过量镇静或安定剂的病人。神经肌肉性病变的原型是 Guillain-Barré 综合征。两型病人的治疗都是支持疗法。镇静剂过量病人插管做机械通气支持的阈界甚低，因为这种暂时性病变只要致病药物排除，病情就能迅速恢复。镇静剂过量病人可能还需插

管保持气道，以防胃内容的吸入。

Guillain-Barré 综合征及其他类型进行性神经肌肉病患者，应反复监测肺活量。一般在肺活量 < 10 ~ 15 mL/kg 时即应考虑插管和机械通气支持。

急性呼吸衰竭病人的一般支持疗法

所有急性呼吸衰竭病人，都有可能发生深静脉血栓形成、肺血栓栓塞症和胃应激性溃疡。发生出血性并发症风险不大的病人，一般应建议预防性抗凝治疗，风险大的病人则以下肢顺序压迫疗法为宜(第33章)。

预防应激性溃疡的最佳对策现仍未详，但有证据提示应用 H_2 受体阻滞剂比硫糖铝(sucralfate)为优。[7]大规模随机对照试验证明接受硫糖铝的病人，发生明显出血的比服用雷尼替丁(ranitidine)的病人更多。急性呼吸衰竭病人的营养处理尚无可靠资料可供借鉴(第227章，第230章)。

现有证据支持危重病人应将床头保持于45°角度，以减少吸入。努力建立正常的昼/夜睡眠模式，包括夜间减少活动和直接照明。患者应频为改变体位，包括床边小坐，可能时步行小段距离(即使尚在接受机械性通气支持期间)。活动有助于分泌物的清除，保持肌肉和骨功能，减少深静脉血栓形成的风险，还能使病人得到心理上的慰藉。

A 级论证文献

❶Hebert PC, Well G, Blajchman M, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med, 1999, 340: 409 - 417.
危重病例医疗中输血需要的多中心随机对照试验(加拿大专题研究报道)。

❷Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distrress Syndrome Network. N Engl J Med, 2000, 342: 1301 - 1308.
低潮气量与传统潮气量治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的比较(ARDS 网)。

❸Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med, 1987, 106: 196 - 204.
慢性阻塞性肺病加剧时的抗生素治疗。

❹Evans TW. International Consensus Coference in Intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Intensive Care Med, 2001, 27: 166 - 178.
急性呼吸衰竭时的非介入性正压通气。

❺Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxemic respiratory failure in children and adults. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 4: CD002787.
一氧化氮吸入治疗儿童和成人的急性低氧血症性呼吸衰竭。

❻Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med, 2001, 345: 568 - 573.
俯卧位对急性呼吸衰竭病人存活率的影响。

❼Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trial Group, N Engl J Med, 1998, 338: 791 - 797.
硫糖铝与雷尼替丁预防需做机械通气病人上消化道出血的比较。

推荐阅读

Dakin J, Griffiths M. The pulmonary physician in critical care. I. pulmonary investigation for acute respiratory failure. Thorax, 2000, 37: 79 - 85.
本文对急性呼吸衰竭时的检查方法评述甚详。

Ram FS, Lightowler JV, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2003;

(1):CD004104.
非介入性正压通气治疗慢性阻塞性肺病急性加剧时的呼吸衰竭。随机试验提示NPPV应作为一线疗法,早期用于呼吸衰竭。

Vincent JL,Sakr Y,Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. Crit Care Med,2003,31(4 Suppl):S296 - S299.
重症监护病房中的急性呼吸衰竭病人的流行病学和转归。主要死于呼吸衰竭的只占死亡病例的20%。

Ware LB,Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med,2000,342:1334 - 1349.
有关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的病理生理、流行病学和处理的综述。

(王贤才,范 鲲 译;朱美珍 校)

第100章

重症监护病房的呼吸监控

John M. Luce

呼吸

呼吸一词描述的是人(或其他动物)与环境之间的氧气(O_2)和二氧化碳(CO_2)交换。呼吸过程可分为下述4个过程:(1)通气,吸入氧气,并将二氧化碳排入大气;(2)动脉氧合,氧从肺泡运送到肺毛细血管的混合静脉血中与二氧化碳交换;(3)氧的运输或发送,氧由体循环的动脉血携带到全身组织;(4)氧的提取及利用,组织从血液中提取氧并放出二氧化碳,二氧化碳由静脉血带到肺脏。

对通气的评估

体格检查

通气需要呼吸肌有节律地运动以将气体吸进和排出肺脏。在评估通气是否足够时测量呼吸频率非常重要。静息状态的呼吸频率为12~22次/分钟;呼吸频率大大低于12次/分钟就表明通气不能满足代谢的需要,而呼吸频率大大高于22次/分钟则反映呼吸衰竭开始出现。事实上,如果患者的呼吸频率在一个长时间内超过35次/分钟,他就可能需要机械通气。

虽然呼吸频率能通过直接观察来测定,但潮气量(tidal volume)(每次呼吸时进人和呼出肺部的空气量;第82章)只能大致估计。这样的粗略估计也可能是有用的。举例说,当呼吸频率和潮气量极低或极高时,通气会受到损害,可能需要医学干预。不过,临床医生应避免对呼吸频率和潮气量看来较低或较高的患者使用通气不足和通气过度之类的词汇,因为这些术语是指体循环动脉CO_2张力($PaCO_2$)的特定异常,而这只能通过血气分析来诊断。

气道阻力增加和肺或胸壁顺应性降低时,患者必须加剧呼吸肌的运动以获得足够的通气(第83章)。在这样的患者,呼吸功是潮气量和产生此潮气所需要的压力的产物。这种压力称为跨肺压(transpulmonary pressure),是气道压力与胸膜腔压力之差。跨肺压不能通过体检测量。若吸气时胸骨上间隙和肋间隙凹陷,这就表明胸膜腔负压的变化幅度比正常情况下大得多,也表明呼吸功增大。呼吸运动加强的另一个表现是胸锁乳突肌的强烈收缩。

最后,某些异常的呼吸类型可能表明存在着呼吸功的剧增,还可能伴随着通气不足。第一种异常的呼吸类型称为呼吸肌肉不同步,其表现即为胸壁运动达到最大值的时间与腹壁不同步(图100-1)。第二种异常的呼吸类型称为呼吸肌矛盾运动,表现为吸气时腹肌不是向外鼓起,却是向内运动,这表明胸肌被动员的程度大于膈肌。

体循环动脉血气分析

体循环动脉血的样品可以通过反复经皮动脉穿刺或留置动脉导管获得——该导管是用以测量$PaCO_2$,pH,动脉O_2张力(PaO_2)以及碳酸氢离子(HCO_3^-)浓度的。也可以通过导管放入微型动脉内传感器以持续进行血气分析,但对临床应用来说这种技术不够精确。

$PaCO_2$可以用来评估通气是否足够,并用来诊断高碳酸血症性呼吸衰竭(又称为通气衰竭)。在海平面上$PaCO_2$的范围从35 mmHg~45 mmHg。如果$PaCO_2$低于35 mmHg就可能出现通气过度和呼吸性碱中毒,而当$PaCO_2$高于50 mmHg时就出现通气衰竭。

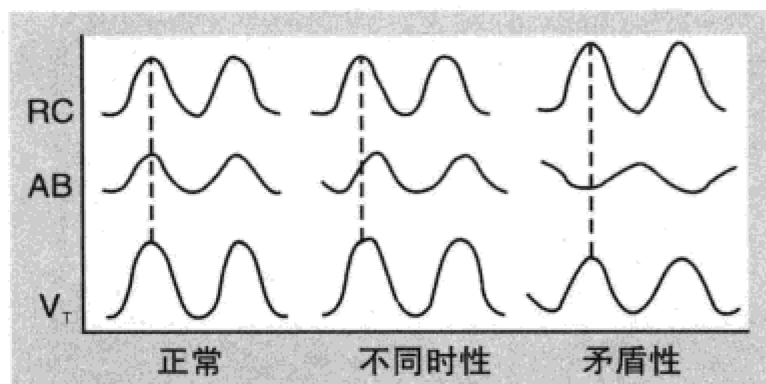


图100-1 电感体积描记器记录的描记图像：胸廓运动（RC），腹部运动（AB）以及胸腹运动的总和（VT）。虚线画于最大吸气量时。（自 Dantzker DR, Tobin MJ. Monitoring respiratory muscle function. Respir Care, 1985, 30: 422－428.）

pH 和 HCO_3^- 浓度可用来判断高碳酸血症和低碳酸血症以及呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒是急性的还是慢性的。这种判断的基础就是用以计算 HCO_3^- 缓冲系统 pH 值的 Henderson-Hasselbach 方程式：

$$pH = 6.1 + \log[HCO_3^-]/0.03\ PaCO_2 \qquad (1)$$

按此方程式，$PaCO_2$ 浓度迅速增高或降低时，pH 值就下降或上升，最后肾脏保留或排出 HCO_3^- 以缓冲 pH 的下降或上升（第 113 章）。

pH 的范围通常在 7.35～7.45。$PaCO_2$ 浓度迅速增加，pH 值就降到 7.35 以下，这种情况称为急性呼吸性酸中毒。如果 $PaCO_2$ 浓度增加，pH 值低于正常，而 HCO_3^- 浓度也增加，则患者或出现慢性呼吸性酸中毒伴代偿性代谢性碱中毒，或出现持续时间长短不定的呼吸性酸中毒，同时伴有非代偿性的呼吸性碱中毒。

反之，$PaCO_2$ 浓度迅速降低时，pH 值就升高到 7.45 以上，导致急性呼吸性碱中毒。如果 $PaCO_2$ 浓度降低，pH 高于正常，而 HCO_3^- 浓度又降低，则患者或出现慢性呼吸性碱中毒伴有代偿性代谢性酸中毒，或出现持续时间长短不定的呼吸性碱中毒并伴有代谢性酸中毒。

经皮二氧化碳张力测量

可以通过置于皮肤上的电极来测量经皮二氧化碳张力，从而估计 $PaCO_2$ 浓度。因为电极受热，即使能对经皮二氧化碳张力作出调整以获得更近似 $PaCO_2$ 浓度的值，但利用电极测得的值通常还是高于 $PaCO_2$ 浓度。与经皮 O_2 值不同，经皮二氧化碳张力相对来说对皮肤灌注不那么敏感，而且不会因增龄而发生很大变化。对二氧化碳张力的经皮监测最常用于新生儿，在新生儿身上进行经皮动脉穿刺和动脉导管插入都是不现实的。

终末潮气二氧化碳张力测量

对各种年龄的插管的患者来说，呼出气中的终末潮气二氧化碳张力测量值可能最接近 $PaCO_2$ 浓度。要测量呼出气中的终末潮气二氧化碳张力，可以使用二氧化碳测定仪（能显示每次呼吸的终末潮气二氧化碳张力值）或二氧化碳描记器（也能显示终末潮气二氧化碳张力的波形）。

二氧化碳波形图（图 100-2A）反映出连续测量到的来自几个死腔（器械死腔、解剖死腔和肺泡死腔，其中的气体不参与二氧化碳交换）的二氧化碳张力，以及肺泡内与终末毛细血管血液处于平衡状态的二氧化碳张力。当终末潮气二氧化碳张力的值达到肺泡坪时（这意味着肺泡气中有 CO_2 存在，死腔中的气体量达到最低）应与 $PaCO_2$ 的值相近，通常是 1～5 mmHg或更低。如果测量同时取得的体循环动脉血和终末潮气样本中的 CO_2 张力，则可以知道这两种标本中终末潮气二氧化碳张力间的相关性。

肺泡通气相对于灌注而言减低，如慢性阻塞性肺病（COPD；第 83 章）病人可能发生的情况，二氧化碳波形图（capnogram）上未必出现高坪，终末潮气 CO_2 张力与 $PaCO_2$ 间阶差可能减低（图 100-2B）。反之，如灌注相对于通气而言是减低的，如肺栓塞或另一产生死腔的病变时，终末潮气 CO_2 就可能远低于 $PaCO_2$。

死腔的测量

死腔通常被表示为潮气量的一部分。对 $PaCO_2$ 及呼出气 PCO_2（P_ECO_2）已知的患者，可以用修正的公式来计算死腔容量与潮气量的比率（VD/VT）：

$$VD/VT = (PaCO_2 - P_ECO_2)/PaCO_2 \qquad (2)$$

健康人在自发呼吸时死腔容量与潮气量的比率通常为 0.3～0.4。在肺部正常并接受机械通气的患者，因为换气机回路的压缩部分临时有气体存留，此比率达到 0.5。在有明显呼吸系统疾病的患者，死腔容量与潮气量的比率可上升到 0.7 甚至更高。

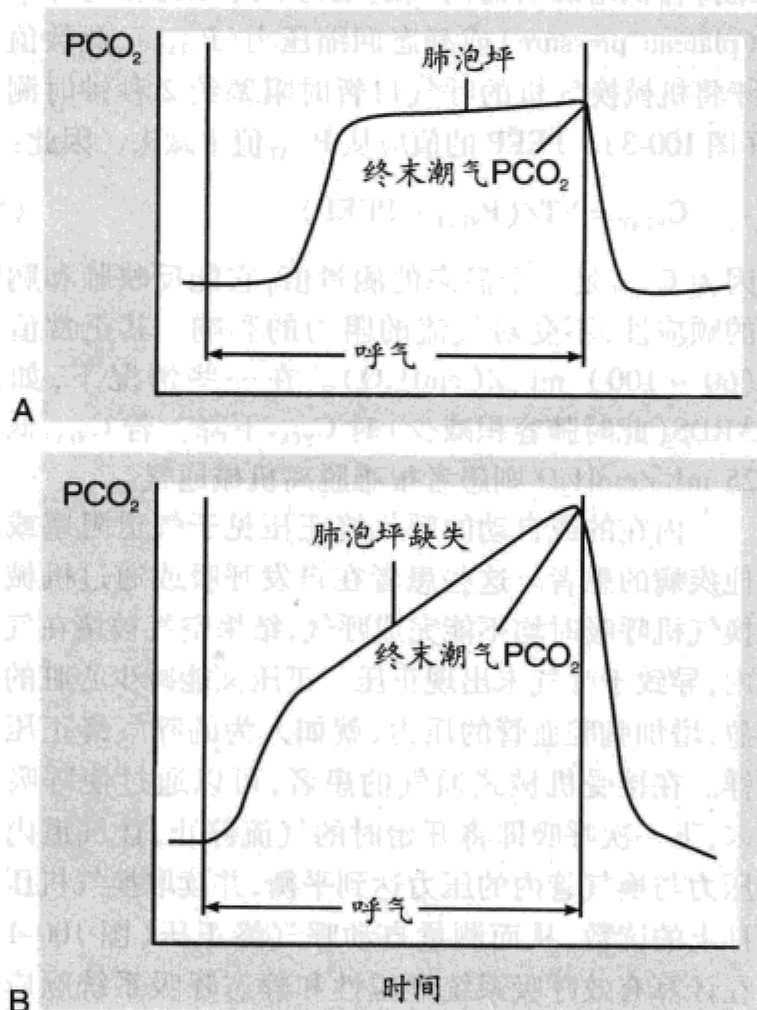


图 100-2 A. 正常的二氧化碳波形图,图中当来自器械、气道和肺泡的死腔气被含高浓度 CO_2 的肺泡气所取代时二氧化碳张力(P_CO_2)升高。肺泡坪的最高点代表终末潮气二氧化碳张力值。B. 慢性阻塞性肺病患者的二氧化碳波形图,注意终末潮气 $PaCO_2$ 由于 CO_2 排出迟缓而未达高坪。详见正文。

通气变量的测量

呼吸频率和潮气量等通气变量可用呼吸电感体积描记法来测量。该法是将嵌在条带里的线圈绕于被检查者的胸部和腹部以检测这些部位的运动情况。对通过气管内插管呼吸的患者也可以用呼吸速度描记器或其他类型的肺量计来测定。在健康人,潮气量接近 400 mL。如果患者在自发呼吸时其潮气量不足 300 mL 或 5 mL/kg,该患者就不大可能摆脱机械通气。

根据呼吸频率和潮气量可以得出每分通气量。在正常的成年人,休息时每分通气量约为 6 L/min;而在病情严重的患者,因二氧化碳产物增加和(或)死腔容量与潮气量的比率上升,每分通气量通常增加。如果没有机械通气支持 10 L/min 的每分通气量很难维持。

当患者呼吸得快而浅时,呼吸频率与潮气量的比率增高。当死腔容量与潮气量的比率正常时此种呼吸类型排出二氧化碳的效率不高;当死腔容量与潮气量的比率增高时此种呼吸类型与二氧化碳滞留有关。最近的研究证明:当患者的呼吸频率与潮气量的比率高于 105/(min · L)时患者不可能摆脱机械通气(第 101 章),而且低潮气量优于过高的潮气量。

二氧化碳生成的测量

在自发呼吸的患者或接受机械通气的患者,体内的二氧化碳生成可以通过密闭的系统来测量,该系统比较吸入的气体中的二氧化碳(包括实际上无二氧化碳的气体)与呼出的气体中的二氧化碳。一些新研制的系统,如间接热量计可以在床边迅速计算出二氧化碳生成。在健康的成年人,二氧化碳生成的速度约为 200 mL/min,此数值随体温和代谢情况而异。

肺泡通气方程式的应用

虽说测出 $PaCO_2$ 的数值或近似值有助于判断通气不足,但在特定的患者身上,要解释通气为何不足,只能依靠肺泡通气方程式:

$$PaCO_2 = (K)\ \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}A \quad (3)$$

方程式中,K 是常数;$\dot{V}_{CO_2}$ 指身体产生的 CO_2;$\dot{V}A$ 是肺泡通气,等于每分通气量减去死腔容量。从方程式(3)可以得出:若体内 CO_2 生成增加而肺泡通气量并不增加,如果肺泡通气量降低而 CO_2 生成并不减少,或者若死腔容量增加到与每分通气量不成比例,则会出现高碳酸血症或通气衰竭。

下述患者可用为第一种情况的例子:该患者患脓毒血症,因此体内 CO_2 生成增加,但由于呼吸肌虚弱,每分通气量(及肺泡通气量)不能增加。严重哮喘(第 84 章)及慢性阻塞性肺部疾病(COPD;第 85 章)的患者会出现通气衰竭,因为其肺泡通气因气道阻塞而降低,尤其是当 CO_2 生成增加时。原发性肺泡通气降低见于麻醉品或镇静药过量。急性呼吸窘迫综合征(ARDS;第 102 章,第 104 章)和肺栓塞(第 94 章)等疾病时因为肺部血管梗阻死腔容量会增加,若患者的肺泡通气量不能增加(如因镇静药用量过大)则可能出现通气衰竭。

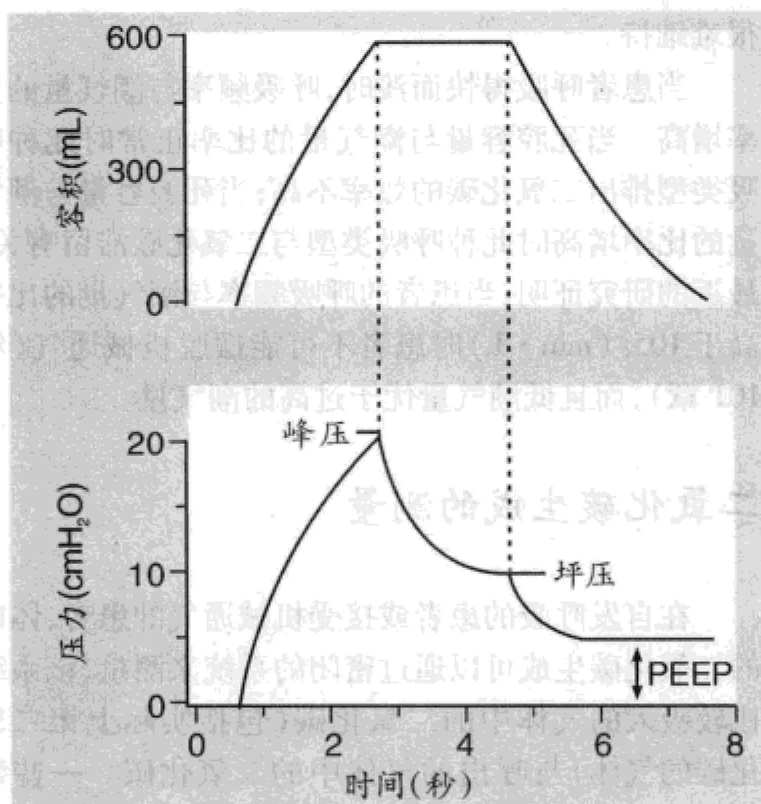


图 100-3 接受机械通气患者的潮气容积与气道压力之间的关系。峰压力用以计算有效的呼吸系统顺应性,而坪压力用以计算静态顺应性。(由 Tobin MJ. Respiratory monitoring in the intensive care unit. Am Rev Respir Dis, 1988, 138: 1625 - 1642. 惠允引用)

呼吸机械性能的测量

尽最大努力吸气之后尽最大努力呼出的气体总量称为肺活量(VC)。正常的肺活量约为 70 mL/kg。在多数阻塞性和限制性呼吸系统疾病(第 82 章)时肺活量下降,肺活量小于 10 mL/kg 时一般伴有通气不足。在插管的和不插管的患者身上可用各种肺量计来测量肺活量。

随着通过肺和胸腔的每单位压力变化而出现的容量变化称为呼吸系统的顺应性。在接受机械通气的患者身上检查时,有效的呼吸系统顺应性(C_{EFF})为产生特定的潮气量(VT)所需的最大(或峰值)气道压力(P_{MAX})减去患者接受的呼气终正压(PEEP),用所得的差数去除潮气量。公式为:

$$C_{EFF} = VT/(P_{MAX} - PEEP) \quad (4)$$

因为呼气终正压是气体在流动时所测得的动态的值,它除包括肺和胸壁特有的容量和压力外还包括气道和通气管道内气流的阻力。正常的 C_{EFF} 值为 50 ~ 80 mL/cmH_2O;在气道阻塞、有分泌物及气管内插入直径很小的插管时 C_{EEF} 值均降低。

静态呼吸系统顺应性(C_{STAT})指扩张肺部及胸壁所需的以及潮气已排出而气体尚未流入或流出肺部时维持容积增加所需的气道压力。此压力称为坪压力(plateau pressure)或静态回缩压力(P_{STAT}),此数值可于将机械换气机的呼气口暂时阻塞约 2 秒钟时测量(图 100-3)。PEEP 的值应从 P_{STAT} 值中减去。因此:

$$C_{STAT} = VT/(P_{STAT} - PEEP) \quad (5)$$

因为 C_{STAT} 是一个静态的测量值,它能反映肺和胸壁的顺应性,不受对气流的阻力的影响。其正常值为(60 ~ 100) mL /(cmH_2O)。在一些情况下,如患 ARDS(此时肺容积减少)时 C_{STAT} 下降。若 C_{STAT} 低于 25 mL /cmH_2O 则患者很难脱离机械通气。

内在的或自动的呼气终正压见于气道阻塞或其他疾病的患者。这些患者在自发呼吸或通过机械式换气机呼吸时均不能完成呼气,结果空气被堵在气道内,导致于呼气末出现正压。正压又能减少心脏的充盈,增加胸腔血管的压力,就如人为的呼气终正压一样。在接受机械式通气的患者,可以通过使呼吸之末,下一次呼吸即将开始时的气流停止,让气道内的压力与换气管内的压力达到平衡,并读取换气机压力计上的读数,从而测量自动呼气终正压(图 100-4)。在计算有效呼吸系统顺应性和静态呼吸系统顺应性 C_{STAT} 时应考虑自动呼气终正压。

通气驱力的测量

患者之所以会感到呼吸困难,在很大程度上是由于呼吸的驱力,呼吸的驱力也决定了患者对足够的通气有多么渴求。在插管的患者,可以通过测量气道隐闭的最初 100 ms 产生的吸气压力来估计通气驱力。这种测量只能提供一个估计值,因为在此期间产生的吸气压力(正常低于 2 cmH_2O)在一定程度上受呼吸肌力的影响,因此也受肺容量的影响。一般认为,此吸气压力大于 4 cmH_2O 即反映需要通气支持,而压力小于 2 cmH_2O 即表示可以成功地终止通气支持。

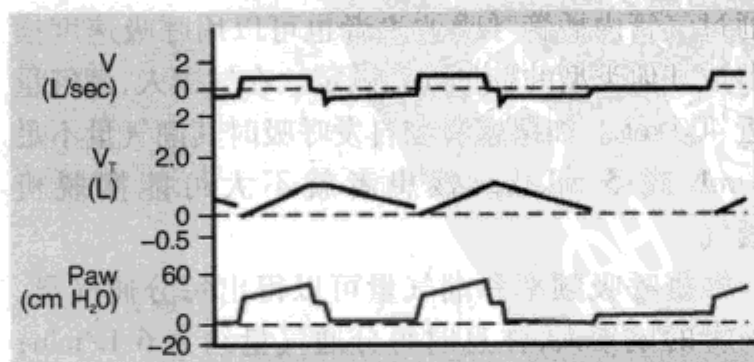


图 100-4 潮气量 V_T 后呼气末气流($\dot{V}$)停止时,气道与换气机管道中压力相等,即可测得气道压力(Paw)增加的自动性 PEEP。详见正文。PEEP = 呼气终正压。

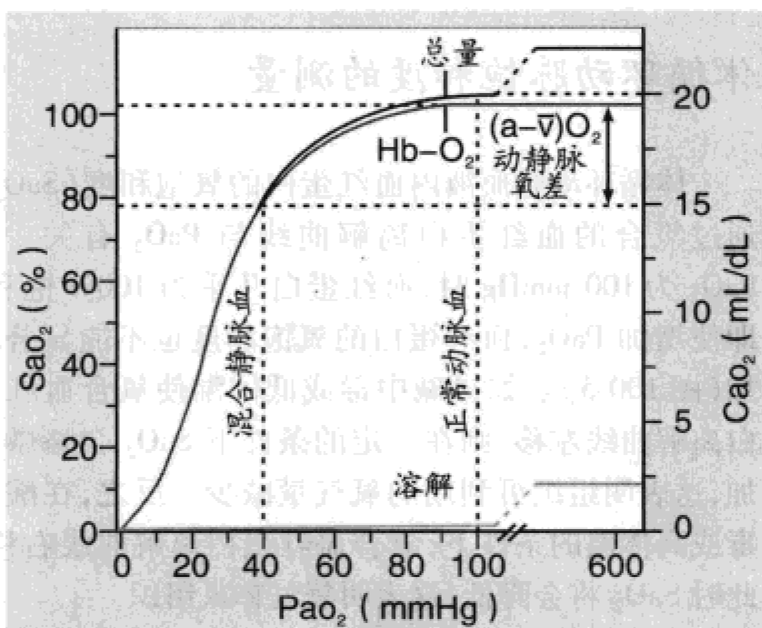


图100-5 正常氧合血红蛋白的溶解曲线,图示循环动脉氧饱和度(SaO_2),张力(PaO_2),和氧含量(CaO_2)之间的关系。详见正文。

呼吸肌力的测量

用压力计测量从低肺容量吸气和从高肺容量呼气时产生的最大气道压力,就可以评估呼吸肌力。对于肺功能残气量〈FRC〉,健康的成年人,最大吸气压大于 -100 cmH_2O,最大呼气压大于 150 cmH_2O。若最大吸气压不到 -30 cmH_2O,就表明需要通气支持,而最大吸气压低于 -30 cmH_2O(尤其是该值能持续3~5秒以上时)就表明能成功地停止机械通气。

呼吸功的测量

如前面所述,呼吸功是经肺压(气道压与胸腔压之差)乘以潮气量(VT)的产物。虽然直接测量胸腔压是不现实的,而且各个区域的压力也各不相同,但可以在食管内放入一个气球来测量该处的压力,从而粗略估计胸腔压。在自发呼吸或接受机械通气的患者,均可利用胸腔压的变化来计算呼吸功。

动脉氧合状态的评估

体格检查

舌和口腔黏膜发绀称为中心性发绀,可以借此粗略估计动脉氧合是否充足。中心性发绀的出现,反映了有 3 g/L 还原血红蛋白(即脱氧血红蛋白)存在。可是,组织发蓝既可由脱氧血红蛋白引起,也可以由异常血红蛋白(dyshemoglobin)如硫血红蛋白引起。此外,当发绀确实存在时,临床医生察觉发绀的能力也各不相同。

动脉血气分析

体循环动脉氧张力(PaO_2)可以通过动脉血气分析获得,它是评估动脉氧合是否充足的标准。在海平面上,正常的 PaO_2 约为 100 mmHg (图100-5)。但正如下面的公式所表达的那样,PaO_2 与年龄成反变的关系:

$$\text{正常 } PaO_2 = 100\ \text{mmHg} - (0.3)\text{年龄(年)} \quad (6)$$

但公式(6)对大气压的影响并不适用。

经皮氧张力的测量

正如测量二氧化碳张力的情况一样,氧张力也可以通过置于皮肤上的加热的电极来测量。可是 PaO_2 与经皮氧张力之间的关系既受年龄的影响,也受灌注状态的影响,而 $PaCO_2$ 与经皮二氧化碳张力之间的关系不受这些因素的影响。

肺泡气公式的应用

虽然肺泡气的氧张力(PaO_2)不能直接测量,但能从肺泡气公式计算:

$$P_AO_2 = F_IO_2(P_B - 47) - PaCO_2/R \quad (7)$$

公式中,F_IO_2 指吸氧浓度分数(正常情况下为0.21),P_B 为大气压;47 为水在37℃时的蒸气压,R 为换气比值(代表二氧化碳产生与氧消耗之间的比值,通常假定0.8)。正常情况下,P_ACO_2 与 PaO_2 之间存在一个 10 mmHg 或不足 10 mmHg 的差异或梯度——$P_{(A-a)}O_2$。此差异随着年龄的增长增加到 30 mmHg,出现呼吸系统疾病时还会增加。

低氧血症(hypoxemia)一词用来描述低于正常的 PaO_2;当 PaO_2 在 50~60 mmHg 时出现低氧血性呼吸衰竭(又称动脉氧合衰竭)。正如肺泡气公式以及 PCO_2 与 P_ACO_2 之间的关系所表明的那样,F_IO_2 降低可引起低氧血症,这种情况可见于火灾(此时吸入的

空气中氧气被消耗）、大气压降低（如在高海拔地区）、$PaCO_2$ 增加（可发生于药物过量）或肺泡－动脉氧梯度增加（例如通气与肺灌注之间不匹配）等情况下。

给低氧血性呼吸衰竭的患者补充了氧气，即使其 PaO_2 已经正常，但其肺部的氧交换可以仍为异常。在这种情况下，肺泡－动脉氧梯度增加将能反映患者氧交换的不足，在各种 F_IO_2 水平上肺泡－动脉氧梯度增加依然是一个有用的反映呼吸功能的指标，但在 F_IO_2 处于最高值时肺泡－动脉氧梯度会发生非预期性改变。

其他动脉血氧合的指标

动脉与肺泡间氧分压的比值（PaO_2/P_AO_2）可以用肺泡气公式来计算。F_IO_2 在改变时 PaO_2/P_AO_2 相对稳定，于 F_IO_2 改变时可用来预测 PaO_2 的预期值。PaO_2/P_AO_2 的正常值为0.9。PaO_2 与 F_IO_2 的比值（PaO_2/F_IO_2）更容易计算，因为计算时不需要应用肺泡气公式。PaO_2/F_IO_2 的正常值为 460。虽然 PaO_2/F_IO_2 并不能解释 $PaCO_2$ 的改变，在 F_IO_2 的值很高时这种局限性并不重要。

静脉混合血和分流分数

静脉混合血（$\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$）是流过肺部时没有氧合的那部分混合静脉血。其计算公式为：

$$\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T = (C'CO_2 - CaO_2)/(C'CO_2 - C\bar{V}O_2) \quad (8)$$

公式中，$\dot{Q}_T$ 为心脏排血量，$C'CO_2$、CaO_2 和$C_{\bar{v}}O_2$为终末毛细血管血、动脉血和混合静脉血的氧含量。虽然终末毛细血管血不能常规抽样，但可以通过假定终末毛细血管血的张力与 P_AO_2 相同，从而计算终末毛细血管血的氧含量。

$\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ 的正常值为≤0.07。通气/灌注不匹配或右到左肺内分流（$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$）可导致 $\dot{Q}_{VA}/\dot{Q}_T$ 值增高。公式(8)可用来计算吸氧浓度分数（F_IO_2）为 1.0 的患者的 $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$，因为此 F_IO_2 值已将肺内通气－灌注不匹配的区域消除。还有一个更简单但不那么精确的估计 $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$ 的方法，那就是用 20 去除 $P_{(A-a)}O_2$。如果$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T > 0.25$，则增加 F_IO_2 也很难改善 PaO_2 的状况。

体循环动脉饱和度的测量

体循环动脉血液内血红蛋白的氧饱和度（SaO_2）通过氧合的血红蛋白离解曲线与 PaO_2 有关。在 PaO_2 为 100 mmHg 时，血红蛋白几乎为 100% 饱和；即使增加 PaO_2，血红蛋白的氧饱和度也不能显著增加（图 100-5）。如果碱中毒或低体温使氧合血红蛋白离解曲线左移，则在一定的条件下 SaO_2 会略微增加，这表明组织可利用的氧气量减少。反之，在酸中毒或高体温的条件下，氧合血红蛋白离解曲线右移，此时 SaO_2 将会降低，这表明氧气释人组织。

在许多动脉血气分析中，利用理想的不移动的氧合血红蛋白离解曲线，从 PaO_2 估计 SaO_2。不过，SaO_2 也可以用联合血氧计（co-oximeter）来测量。它可以记录对通过血红蛋白稀溶液的光的吸收率，该仪器利用几种波长不同的光，不仅测定氧合血红蛋白和还原血红蛋白的百分比，又可以测定碳氧血红蛋白、正铁血红蛋白和硫血红蛋白的百分比。在诊断一氧化碳中毒时联合血氧测定特别重要。

脉冲血氧计可记录光通过搏动的组织床（如指尖）时的吸收率。测量时使用两种波长的光，氧合血红蛋白和还原血红蛋白对它们的吸收特性是不同的。具有充足的外周动脉血流的人，脉冲血氧计测出的 SaO_2 在 80% 以上。在血液动力学稳定的人，和在氧合血红蛋白离解曲线并不移动从而清楚显示 SaO_2 与 PaO_2 相关的人，此技术特别有用。用脉冲血氧测量技术测得的 SaO_2 并不能反映被氧以外物质（如一氧化碳）所饱和的血红蛋白量；因此，一氧化碳中毒患者的 SaO_2 量是假性升高的。此外，SaO_2 提供不了有关 PaO_2 和 pH 的信息。但是，脉冲血氧测定技术比较精确，操作容易，价格也较低，所以在许多情况下可以有效地替代 PaO_2 分析技术。

评估氧的运输和利用

体格检查

可以通过检查皮肤来评价氧的运输和利用是否充足。举例说，在某些情况下如果皮肤的颜色和温度正常，这就表明外周氧合血流是充分的。如果皮肤被压白后 2～3 秒钟即恢复到原来的颜色，这表明毛细

血管再充盈正常,也就是说外周氧合血流充分。不过,虽然这些发现可能有助于排除显著的与体循环血管阻力增加有关的血容量减少或心输出障碍,但无助于排除伴有体循环血管阻力降低的全身性感染和其他病理过程。

当皮肤表现不可靠时,可以从其他血液供应仍得到维持的器官(尽管身体其他部位均为低灌注)评估氧的运输和利用。由此观之,一个平素健康的人出现头脑不清或迟钝就可能意味着脑部氧合的显著降低。同样,尿量降低至0.5 mL/(kg·h),就可能是肾血流因脓毒症或其他原因而减少的结果。

测量氧的运输

运输到组织的氧量($\dot{D}O_2$)是心输出量($\dot{Q}_T$)与体循环动脉血氧量(CaO_2)的乘积。由此可以得出公式:

$$\dot{D}O_2 = (\dot{Q}_T)(CaO_2) \quad (9)$$

CaO_2(mL O_2/dL 血)可从下列公式计算:

$$CaO_2 = (1.39)(Hb)\frac{(SaO_2)}{100} + (0.003)(PaO_2) \quad (10)$$

式中1.39为血红蛋白的携氧能力,单位为mL·O_2/g,0.003为氧在血浆中的可溶性系数。血液中的氧大部分与血红蛋白结合(图100-5),但PaO_2升到高于正常的水平时再加入的氧也能溶于血液中。当正常的SaO_2水平约为100%,PaO_2为100 mm/Hg,血红蛋白为14 g/dL时,CaO_2为20 mL O_2/dL血液。

心输出量可通过肺动脉插管利用热稀释技术来测量。在本技术中,一团冷液体(通常为溶于水的葡萄糖)通过插管近端出口迅速注入右心房,使血液通入肺动脉时负热(negative heat)与之混合从而得到稀释。一个热敏电阻感知通过插管远端出口的血液的温度,温度的变化用来计算心输出量。若动脉氧量为正常,则运输到组织的氧量平均为1000 mL O_2/min。

混合静脉血氧饱和度的测量

置入肺动脉插管即能收集血液样品,以测定混合静脉血的氧张力、饱和度及含量,也可以用包含光导纤维束的血氧测定肺动脉插管来连续测量,这些光导纤维束能传送和接受来自管端的光线。

正常人的混合静脉血氧饱和度约为75%,该数值与40 mmHg的混合静脉氧张力(氧合血红蛋白离解曲线无移动)相应。低于60%的混合静脉血氧饱和度(相应的混合静脉血氧张力低于28 mmHg)与输送到组织的氧量严重不足有关。实际上,混合静脉血氧饱和度降低到50%以下时,通常出现无氧代谢。

虽然混合静脉血氧饱和度降低在临床上可能令人担忧,但混合静脉血氧饱和度值正常甚至超过正常时也可能存在氧运送和利用的不足。例如在脓毒症时,因为组织不能从血液中吸取氧或进行无氧代谢,或因为血液重新分布到代谢不活跃的器官(如皮肤),混合静脉血氧饱和度也可能高于80%。

氧消耗的测量

全身的氧消耗反映有氧代谢时氧的利用量,其值可以在封闭的系统里通过比较吸入的氧量与呼出的氧量之间的差异来测量,但每分钟通气量和FIO_2高的病人难以做到。另外全身O_2消耗量也可由间接热量法测得,即以Fick公式计算。

FICK公式的应用

根据Fick公式,全身的氧消耗($\dot{V}O_2$)是心输出量($\dot{Q}T$)和组织吸取的氧量——体循环动脉血氧含量(CaO_2)与混合静脉血氧含量($C\bar{v}O_2$)之差——的乘积。公式为:

$$\dot{V}O_2 = (\dot{Q}_T)(CaO_2 - C\bar{v}O_2) \quad (11)$$

正常情况下,混合静脉血氧含量为15 mL O_2/dL血。因为混合动脉血氧含量通常为20 mL/dL,正常情况下体循环动脉血氧含量与混合静脉血氧含量之差为5 mL O_2/dL血。体循环动脉血氧含量与混合静脉血氧含量之差为5 mL O_2/dL血,心输出量为5 L/min时,健康人的全身氧消耗量平均为250 mL O_2/min。

Fick公式除能用以计算全身氧消耗量外,也有助于了解应激状态下及进行运动时的生理功能。举例说,正常状态下体循环动脉血的氧仅25%被组织吸取。故氧储备量甚大。当心输出量降低,运送到组织的氧量减少和(或)体循环动脉血氧含量(及其主要组分SaO_2和血红蛋白量)下降时,患者都会从氧储备中获得需要的氧。不过,当氧的吸取量高于

50%时代谢形式一般都会转变为无氧代谢,同时会出现乳酸中毒。

其他与氧运输和利用有关指标的测量

临床医生一般监控血清的乳酸水平,以此为无氧代谢出现并进展的指征。一些研究证明,在病情严重的患者,高于 2 mEq/L 的乳酸水平与低于 28 mmHg 的混合静脉氧张力相应,而且患者的病死率上升。不过。乳酸水平的上升也可能是乳酸降解减慢,而非乳酸生成增加的结果,因此解释乳酸水平的增高时必须谨慎。

对胃肠道氧化情况的评估可能提供一个早期的征象,表明病情严重的患者存在组织灌注不足。将一个充满盐水的气囊送入胃内,测量胃黏膜内的 pH 值,便可进行此种评估。将气囊放人约 30 分钟后,胃内的 CO_2 张力就与气囊内的 CO_2 张力达到平衡,此时可将此达到平衡的 CO_2 张力值与血液内的 HCO_3^- 一道,通过 Henderson-Hasselbalch 方程式来计算胃黏膜内 pH 值。

正常的胃黏膜内 pH 值为 7.35。当前的研究表明,胃黏膜内 pH 值低于 7.35 时重症病房内的患者病死率升高,使胃黏膜内 pH 值恢复正常的疗法则可以降低病死率。不过,这种方法还未在大样本量的患者中得到验证。事实上,是否有任何评估氧运送和利用的方法比监控尿量及体格检查方法的改进还要优越,此点还不清楚。

推荐阅读

Gomersall CD, Joynet GM, Freebairn RC, et al. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: A prospective, randomized, controlled trial. Crit Care Med, 2000, 28: 607 - 614.

根据胃压测定对危重病人进行复苏的前瞻性随机对照试验,也是意在矫正胃黏膜内低 pH 的最大规模试验,得出阴性结果。

Nuckton JJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2002, 346: 1281 - 1286.

作者等的研究证明:肺死腔分数是急性呼吸窘迫综合征时预测死亡的最重要指标。

(王贤才,郑伯承,范 銶 译;曾汉英,龙宝光 校)

第101章

重症监护病房的通气机管理

John M. Luce

机械通气

机械通气的适应证

机械通气一词用以描述人工的通气支持，其时氧气被吸入而二氧化碳被呼出。通气不足[反映为全身动脉 CO_2 张力($PaCO_2$)过高]和(或)动脉血氧合不足[反映为动脉氧张力(PaO_2)过低]的患者可能需要机械换气(表101-1)。此外，哮喘(第84章)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS;第88章,第104章)所致的实质性疾病也会使呼吸的工作量增加到自发呼吸难以维持的水平。最后，临床表现不稳定如处于休克状态(第102章~第104章)的患者，以及需要通气过度以减少脑血流和颅内压的患者也可能需要机械通气(第431章)。

通过气管内插管提供的通气支持称为侵入性机械通气。非侵入性的通气可以通过一些装置实施，这些装置提供间歇性的胸外负压，或通过紧贴面部的鼻罩或面罩提供正压，而无需使用人工的气道。两种通气类型都能创造一个密闭的系统，以在一个较高的吸氧浓度分数(F_IO_2)条件下提供氧气，并提供呼气终正压(PEEP)。

非侵入性正压通气(NPPV)一般在重症监护病房(ICU)内或外，用作部分通气支持，以便接受其他疗法如支气管扩张剂和利尿剂的治疗。由于无需插管，所以NPPV可使病人较感舒适，减少上气道损伤，减少鼻窦炎和肺炎的发生，特别是对免疫功能削弱的病人。适用NPPV的是危重病人中少数神志清晰、合作、血流动力学情况稳定、无需对气道另加保护的患者。他们虽有急性呼吸衰竭但不严重，可望在数小时或数日内恢复。这样的病人包括COPD病情加剧以及谢绝或不愿作气管插管的ARDS病人。对那些愿意插管的病人，NPPV应看作是试用性，如未收效，仍应代之以气管插管。

机械通气的种类

负压通气

一些设备可以用来于吸气时在胸腔周围产生负压，以代替正常情况下由呼吸肌收缩产生的胸腔和气道负压，这些设备即能用于机械通气。将除头部以外的全身置入铁肺，用特制的衣服或南美披风样的外衣包裹身体，或使用紧贴前胸的护胸甲，都可以获得负压通气。负压通气机最适合于病情稳定的神经肌肉疾病患者，其肺部正常，并不要求高 F_IO_2 的氧气供应。

正压通气

由于负压通气的局限性，今天正压通气无论在侵

表101-1

机械通气的适应证
$PaCO_2$ 急性升高到 >50 mmHg,pH 降低到 <7.30
呼吸频率 >35 次/min 并持续很长时间
潮气量 <5 mL/kg
呼吸频率(次/min)与潮气量(L)的比率 >105
每分通气量 >10 L/min
肺活量 <10 mL/kg
最大吸气压在 0 ~ -20 cmH_2O
死腔占潮气量的分值为 0.60 或以上
急性低氧血症(PaO_2 <60 mmHg,或 SaO_2 <90%,尤其是当吸入氧分值为0.4或更高,或 F_IO_2 为1.0时 $P_{(A-a)}O_2$ >300 mmHg)
临床病情不稳定
需要高通气治疗

$PaCO_2$ = 全身动脉二氧化碳张力;PaO_2 = 全身动脉氧张力;SaO_2 = 全身动脉氧饱和度;$P_{(A-a)}O_2$ = 肺泡与动脉氧压之差;F_IO_2 = 吸入氧浓度分数。

入性或非侵入性通气中都是最常用的机械通气方式。在正压通气时，气体在正压条件下送入气道和肺部。与负压通气截然不同，正压通气在吸气时能产生气道正压。此压力克服对气流的阻抗和呼吸系统的弹回性（与顺应性对应的特性，指在一定的压力改变条件下的体积改变），借此使肺泡膨胀，从而在提供通气及动脉充氧的同时降低呼吸功。

大部分正压通气机都能调节送气的量，从而在吸气过程中可以维持压力恒定（压力限定的）或容积恒定（容积恒定的）。压力限定的方法能使峰压和平台压限定在一定水平，借以产生肺部膨胀；但潮气量却能变化，每分通气量亦随之变化，变化量取决于呼吸系统的阻抗。还有一种选择（容积恒定的方式），即无论需要多大的压力去膨胀肺部，通气机送出的潮气量都是预先设定的，这样每分通气量是固定的，但峰压和平台压会增加。通常依靠操纵通气机来维持气道压和肺容积。

当正压通气最先采用于临床时，临床医师一般都希望无论需要多高的峰压和平台压，也无论实际的峰压和平台压是多少，潮气量都在 10 ~ 15 mL/kg 理想体重的范围内，从而在患者身上产生正常的 $PaCO_2$，除非确实需要高通气的情况。但人们越来越关心通气机导致的肺部损伤（后文将作讨论），结果今天的临床医师在处理许多患者时都希望达到潮气量较低（6 ~ 8 mL/kg）和平台压低（低于 35 cmH_2O）的状态。因为此法会使 $PaCO_2$ 增加，这种策略又称为允许的高碳酸血症或有意的低通气。

低潮气量和平台压的允许高碳酸血症最先是用来减轻哮喘持续状态（status asthmaticus）的耳气压伤（barotrauma）的，以后临床医生以同样方法用于 ARDS 病人，减轻通气机诱导的肺损伤。经过多次小量而难以作出结论的研究后，ARDS 网络研究人员随机安排 861 例病人接受潮气量 12 mL/kg、平台压 50 cmH_2O 的传统正压通气或潮气量 6 mL、平台压 30 cmH_2O 以下通气，由于呼吸频率允许达到 35 次/分，因此接受低潮气量通气的病人在研究期间 $PaCO_2$ 仍正常，未接受允许高碳酸血症。虽然如此，他们的死亡率仍为 31%，而接受更大潮气量和更大气道压的病例组则是 40%。这项标志性研究提示：ARDS 病人应该以低潮气量和平台压通气，此法现已被广泛采用。●这项研究成果对其他类型呼吸衰竭病人意义如何，尚待阐明。

在各种方式的正压通气中，通常应用 1:3 或更低的吸气/呼气比率，以获得 0.8 ~ 1 秒的吸气时间，并使患者有足够的时间呼吸。这样做有助避免空气滞留（air trapping），而空气滞留可导致内在的呼气终正压（或称自动呼气终正压）。自动呼气终正压在慢性阻塞性肺部疾病（COPD）以及其他可致气道阻塞的疾病的患者均很常见。此外，通常选择 60 L/min 左右的吸气气流率，除非需要用更高的吸气气流率以使肺部更快地膨胀从而有更多的时间进行呼气——如 COPD 患者就需要更高的吸气气流率。可以方波的形式送入气流（恒流），也可以减速的方式送入气流。后一种方式使整个吸气过程中经肺压更为均匀，ARDS 患者可能就需要这种均匀的经肺压。

正压通气的方式

也许最简单的正压通气方式就是有控制的机械通气，此时通气机以一种预先设定的呼吸频率和吸气时间以及预先设定的峰压或潮气量来送入气体（图 101-1，表 101-2）。方波气流的方式习惯上用于有控制的机械通气。在容积限定的有控制机械通气，通气机一直在调整吸气流量以保证提供稳定的潮气量。举例说，当呼吸过程中阻抗增加时，可导致呼出的气流量降低，通气功能测出这种降低，此时通气机的吸气阀开大以增加气流量并维持稳定的潮气量。容积限定的有控制机械通气常用于因疾病或用药而昏迷的患者，这些患者正经受有意的高通气或正从麻醉中恢复。因为接受有控制的机械通气的患者不能随心所欲地增加其每分通气量，必须密切注意他们的通气状态。因此，有控制的机械通气的优点——能完全控制通气功能——也是其主要局限性，这种方式今天已难得采用。

借助外力的机械通气（assisted mechanical ventilation）是由患者自己启动通气机以送出预先设定的潮气量。而有控制的机械通气则是由通气机监控并调整吸气气流以保证送人稳定的潮气量。气道压力低于通气机和管子里的压力时（通常此压力比大气压力或 PEEP 水平低 1 ~ 2 cmH_2O）机器就会启动。如果通气机对这压力敏感，就会对患者的需求作出应答，增加呼吸频率从而提高每分通气量。但如果通气机不敏感就不会启动；如果通气机过于敏感则不仅在患者有加强呼吸的意图时，连气道压出现微小的波动时通气机也会作出应答。后一种情况称为“自动周期”（auto-cycling），要避免这种情况可以建立一个适当的敏感度，如果这做不到，可以使患者镇静下来。因为镇静状态有助于避免患者调整每分通气量，在借助外力的机械通气时应当使用强制性替补速率（或受

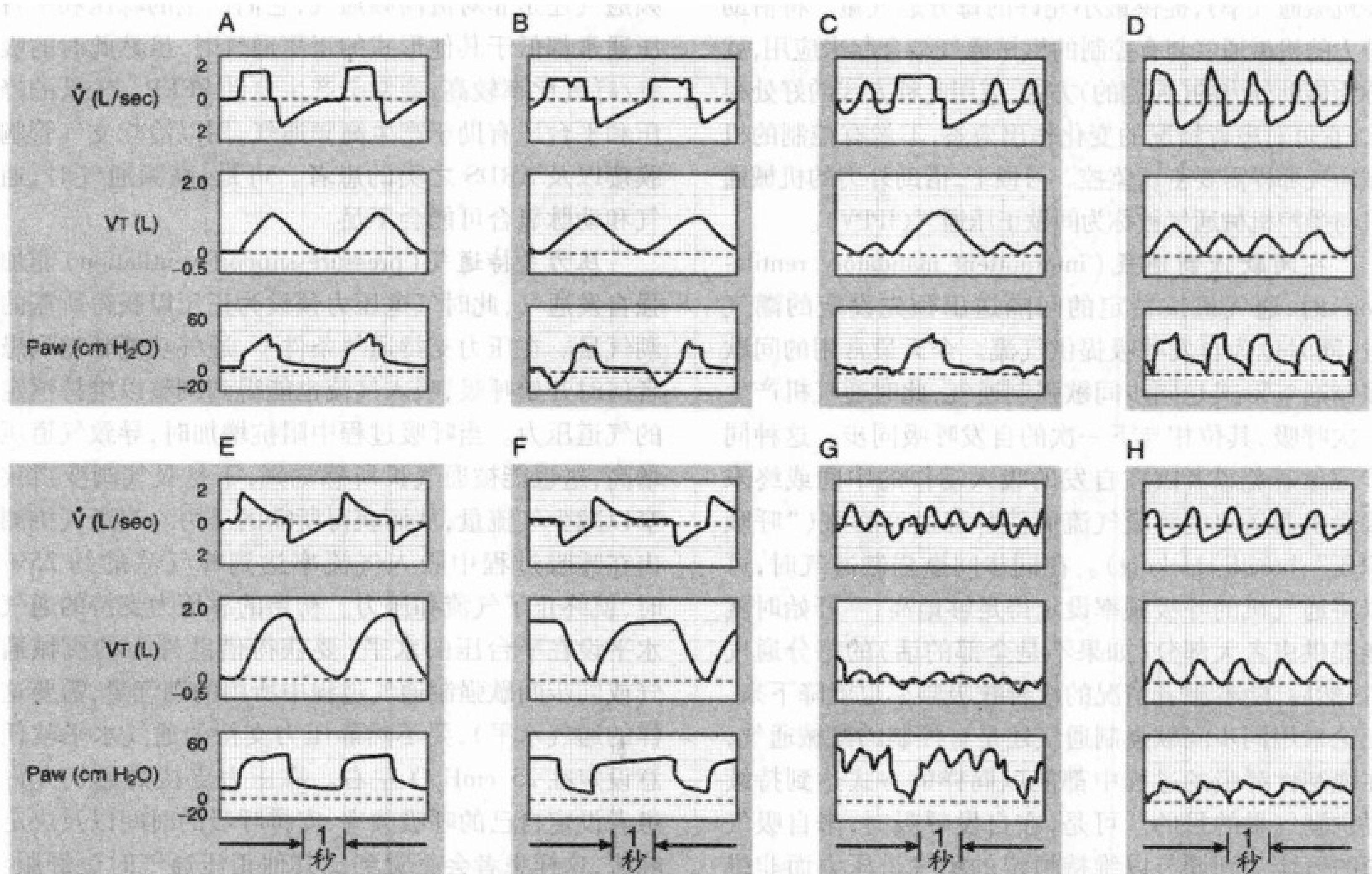


图 101-1 自动仪表从肺模型描绘的图像，描述各种情况下的气流（V，单位为 L/s）、潮气量（VT，单位为 L）和气道压（Paw，单位为 cmH_2O）：(A)受控机械通气（CMV）；(B)借助外力的容积限定的机械通气（AMV）；(C)同步间歇强制通气（SIMV）；(D)压力支持通气（PSV）；(E)压力控制通气（PCV）；(F)带逆比率通气的压力控制通气（PCV-IRV）；(G)气道压力释放通气（APRV）；(H)持续气道正压（CPAP）。在所有方式中均应用了呼气终正压（PEEP），因此在呼气终末 Paw 不会恢复到 0。

表 101-2

正压通气的方式

方式	描述	优点或缺点
受控机械通气（CMV）	通气机 f、吸气时间、VT（因此 V̇E）均为预设	可与镇静或麻痹法合用；通气机不能对通气需求作出应答
借助外力的容积限定的机械通气（AMV）或助力（支持）	通气机 VT 及吸气时间为预设，但患者能增加 f（因此亦能增加 VE）	通气功能对通气需求作出应答；通气机可能触发不足或触发过度，这取决于敏感度
间歇强制通气（IMV）	通气机的 VT、f 及吸气时间为预设，但患者亦能自发呼吸	能减少非同步呼吸和镇静的需求；通气机不能对通气需求作出应答
同步间歇强制通气（SIMV）	与IMV 相同，但通气机仅于患者完成吸气后方促使患者呼吸	与IMV 相同，患者又不会同时接受自发呼吸和通气机呼吸
高频通气（HFV）.	通气机器 f 增加，VT 可低于 V̇D	会降低气道峰压，会导致自动 PEEP
压力支持通气（PSV）	患者以自己的呼吸频率进行呼吸；VT 由吸气压和 C_{RS} 决定	更为舒适，呼吸功减少；通气机不能对通气需求作出应答
压力控制通气（PCV）	通气机峰压、f 以及呼吸时间为预设	吸气峰压会降低；可能出现通气不足
逆比率通气（IRV）	吸气时间长于呼气时间以促进吸气	可能通过增加吸气过程所花费的时间来改善气体交换；会导致自动 PEEP
气道压力释放通气（APRV）	患者在高水平和低水平上接受 CPAP 以模仿 VT	可以在低气道压力的条件下改善氧合状态；可能导致通气过度
成比例的辅助通气（PAV）	f、压力、VT 以及气流由患者自己决定	可能增强自发呼吸；完全依赖于患者的呼吸驱力

f = 呼吸频率；VT = 潮气量；V̇D = 死腔；V̇E = 每分通气量；PEEP = 呼气终正压；CPAP = 持续气道正压；C_{RS} = 呼吸系统顺应性。

控机械通气率),提供最小允许的每分通气量。将借助外力的机械通气与有控制的机械通气结合起来应用,就称为借助外力的(控制的)方式,应用此种方式的好处很大,它可对患者情况的变化作出应答,不像有控制的机械通气那样需要密切监控。习惯上,借助外力的机械通气与受控机械通气被称为间歇正压通气(IPPV)。

在**间歇强制通气**(intermittent mandatory rentilation)时,通气机按特定的间隔送出预先设定的潮气量,同时也为自发呼吸提供气流。今天最常用的间歇强制通气形式是同步间歇强制通气,此时通气机产生一次呼吸,其位相与下一次的自发呼吸同步。这种同步现象避免患者因在自发的吸入动作的中间或终末接受机器送出的呼吸气流而使肺部过度膨胀("呼吸积压",breath stacking)。在同步间歇强制通气时,可以将通气机的呼吸频率设定得足够地高,一开始时就能提供患者大部分(如果不是全部的话)的每分通气量;然后,随着患者情况的改善呼吸频率也就降下来。无论采用同步间歇强制通气还是有控制的机械通气,在强制性呼吸的过程中都能以同样的方式达到持续提供潮气量的目的。可是,在自发呼吸时,来自吸气阀的气流受到调节以维持恒定的靶气道压力而非维持恒定的容积。于是,如果患者用力吸气,导致通气机回路内压力下降,此时吸气阀会开得更大,增加气流量,从而使气道压力恢复到靶水平。反之,当肺部充满气体,压力开始超过靶水平时,通气机又进入呼气循环。同步间歇强制通气可能有以下这些长处:异步呼吸现象较少发生,对镇静药需要量较小,同步呼吸与机械呼吸结合可降低平均气道压力,以及患者能自发呼吸从而改善呼吸肌功能。缺点包括:(1)如果通气机呼吸频率低则难以保证不稳定的患者的每分通气量;(2)当患者接受同步间歇强制通气而通气机呼吸频率很低时,有可能导致呼吸肌疲劳。

高频通气(High-frequency rentilation)通过常规的通气机将空气送入肺部,该通气机的内部压缩性很高,具有高压喷流源,有一个用以带走周围空气的振荡器。高频通气时通气机呼吸频率 >60/min,吸气/呼气比率很高。潮气量或大于患者的死腔(对流高频通气时)或小于死腔(非对流高频通气时)。在高频通气时,很难测定气流和潮气的送入量,因此通气机的参数通常是以气道压测量、胸壁扩张情况以及动脉血气分析为基础。虽然从生理上看死腔/潮气量超过1.0时似乎不可能获得足够的通气,但在某些患者非对流高频通气却能胜任消除二氧化碳的任务的任务,原因可能是它增加了肺内的扩散。无论是对流高频通气还是非对流高频通气,它们产生的峰压和平台压通常都低于其他形式的正压通气时,虽然此时的吸气/呼气比率较高,通常会产生自动 PEEP。较低的峰压和平台压有助于产生高频通气,用以治疗支气管胸膜瘘以及 ARDS 之类的患者。可是,高频通气时,通气和动脉氧合可能会不足。

压力支持通气(pressure-support ventilation)能加强自发通气,此时气道压力预设为正压以获得所需的潮气量。在压力支持通气条件下,通气功能感觉到患者何时开始呼吸,吸入气流也能得到调整以维持恒定的气道压力。当呼吸过程中阻抗增加时,导致气道压增高,这也能被通气机所感觉到,于是吸气阀变得狭窄以减少气流量,从而获得所需的压力。当通气机测出在呼吸过程中吸入气流率达到峰气流的约 25% 时,就终止了气流和压力。初始的靠压力支持的通气水平设在平台压的水平(要获得借助外力的机械通气或同步间歇强制通气过程中所用的潮气量,需要这样的通气水平),要不然靠压力支持的通气水平就任意设定在 25 cmH_2O 左右。靠压力支持的通气允许患者设定自己的呼吸频率、安排呼吸的时间以及决定峰流,这样患者会感觉到比其他正压通气时更舒服。通过往气管内插入一根管子,靠压力支持的通气也能用来克服呼吸功。鉴于患者必须借助靠压力支持的通气来开始呼吸,此种通气方式不应用于不稳定的患者,却常用于机械通气终止之时。

在**压力控制通气**(pressure-control rentilation)时,气体并非以潮气量送入,反之,吸气气流受到调整以使吸气过程中峰压维持恒定。患者的每分通气量决定于预设的峰压、通气率和吸气时间。压力支持通气时,对通气机功能的监测和控制与压力控制通气时一样,唯一的例外是压力支持通气时呼气动作是时间循环的而非气流循环的。在压力支持通气时,峰压通常设定在平台压上,此压力水平有助于获得借助外力的机械通气或同步间歇强制通气所用的潮气量,要不然此峰压可设定在一个对 ARDS 患者来说可考虑为安全的水平上(低于 35 cmH_2O)。主张使用压力控制通气者相信,因为峰压和平台压已经降低,气压损伤的风险也大为降低。可是,压力控制通气能降低气压损伤风险的优点还未得到最终证明。此外,假如说低通气是对患者不利的,而压力控制通气未必能提供足以应付低通气的每分通气量。

在**逆比率通气**(inverse ratio ventilation)时,吸气/呼气比率增高到超过正常的 1:3 或低至 1:1 或更高,使用此种通气方式的逻辑依据是:吸气性正压的持续

时间延长,就会使变得僵硬的或充满液体的肺泡张开,而缩短了的呼气时间又不够让肺泡塌陷。虽然此时吸气/呼气时间之比可能增加自动PEEP,但峰压也可能低于其他通气形式时。人们一直认为:逆比率通气主要通过这种增加自动PEEP的方式来改善氧合状态。逆比率通气通常与靠压力控制的通气联合应用以获得一个有限制的峰压。逆比率通气的一个缺点是患者常常感到不适,操作前通常需要使患者镇静或麻痹。患者之所以会感到不适,部分原因是逆比率通气时吸气时间延长;如果患者在此时打算呼气,他们就会采取Valsalva动作(将口鼻闭住,做深呼吸动作),因为通气机上的呼气阀门会依然保持在关闭状态。

在气道压力释放通气(airway pressure release ventilation)时,持续气道正压(CPAP)会维持在一个高水平(12~20 cmH_2O)达2~4秒之久。随后压力释放到一个较低的持续气道正压水平(2~5 cmH_2O),维持0.5~1.5秒。随着压力的释放,肺容积也下降,二氧化碳被排出体外。低压力水平时的每分钟循环数决定于所需的$PaCO_2$,一般不超过20周期/分钟。当患者的自发呼吸能力改善时,每分周期数减少;当患者的氧合状态改善时,处于高水平的持续气道正压也降低。在靠压力支持的通气和靠压力控制的通气时,吸气气流由气道压力释放通气来调节,以维持一个恒定的气道压力。此外,通气机可以包含一个"开放式回路",借此在呼吸过程的任一时相吸气阀和呼气阀都可能开放。结果,吸气过程中的压力超射(pressure overshoot)会减弱,因为过多的气流会通过呼气阀排放。气道压力释放通气具有这样的潜在优点:在低气道压的情况下维持氧合,但这点还没经大规模的临床试验研究。

成比例的辅助通气(proportional assist ventilation)是一种新的通气形式,此时施加于气道的正压与患者即刻所做的功成比例地增加。呼吸系统的阻力和弹性从被动通气机呼吸计算,而通气机潮气量和气流量设定得能满足这些数值的80%。成比例辅助通气的提倡者描述它能使患者感到更舒适,气道压力更小,对镇静和麻痹的需求更低,更不容易导致过度通气。但这些特性尚未得到广泛的证明,而且弹性和阻力的迅速改变有可能导致通气机"失控",提供很大的潮气量。此外,在成比例辅助通气刚开始时,送入的气流完全依赖于患者进行呼吸的驱动力(drive)。

正压通气的并发症

正压通气的一个可能的结果是以高压使肺膨胀,有可能给肺造成损伤。传统上这样的损伤被描述成气压伤,该词意味着这种损伤是压力改变带来的后果。但因为压力改变的结果是肺泡膨胀,又因为肺泡膨胀可能导致肺部损伤,更精确的术语可能是"容积损伤"(volutrauma)。最常见的气压伤是气胸,但皮下和纵隔气肿、实质性肺囊肿和系统性气泡栓塞也可能发生。近年的研究表明高压和高容量条件下的正压通气也能导致支气管肺发育不良和弥漫性肺泡损伤,这些与成人呼吸窘迫综合征的表现完全一样;这种损伤现在被称为通气机导致的肺损伤(ventilator-induced lung injury)。

除了这些对呼吸系统产生的效应外,正压通气也会损害心血管系统,因为吸气过程中气道的正压会减少回胸的静脉血量,并可能减少心输出量。如果呼气终正压故意加到正压通气之上或无意中导致自动呼气终正压,上述效应就会加强。反之,如果在呼气过程中气道压和肺泡压有足够的时间恢复到或接近于周围压力的水平,则这样的效应就会减弱。

终止正压通气

当患者的疾病过程(无论是否涉及肺部)得到完全解决或接近完全解决时,一般说,机械通气支持就可以终止。疾病过程的解决应反映为:临床情况稳定,$PaCO_2$恢复到低于50 mmHg的水平,呼吸频率低于35次/分,潮气量高于5 mL/kg,呼吸频率/潮气量低于105[呼吸次数/(min·L)],峰压低于-20 cmH_2O,死腔/潮气量低于0.6,在F_IO_2为0.4时PaO_2高于60 mmHg,在F_IO_2为1.0时氧的肺泡-动脉梯度低于300 mmHg。

准备终止需助力的机械通气以及其他形式的正压通气时,可能需要先将气管导管连到一个接管片上。该管片称为T形管(三通管),与氧源相连,氧气中加入空气使之稀释以产生所需的FIO_2。于是患者可以在自己的呼吸频率和潮气量条件下,通过T形管进行自发呼吸,直到他们的自发呼吸能满足描述过的脱离机械通气的标准。除此以外,从麻醉或药物过量状态中恢复过来的健康人,在苏醒过程中可能需要连接T形管,在一个短时期(15~20分钟)后插管或者可以拔除。需要长期机械通气的患者,每天每隔1小时或数小时可能需要连接T形管数分钟;在大部分临床试验中均进行过每2小时连接一次的试验。当患者的呼吸肌不那么疲惫,患者能更长时间地耐受通过T形管呼吸,此时终止机械通气就可能是合适的。

要终止同步间歇强制通气,一个推荐的办法是降

低通气机的呼吸频率，直到患者能通过自发呼吸维持足够的每分通气量；临床研究中曾用每天减少呼吸频率2次或2次以上，每次减少呼吸频率每分钟2~4次的方法。如果患者能耐受低于每分钟4次的通气概率达2小时之久，则同步间歇强制通气通常就可以终止。在终止压力支持通气时，压力支持通气水平可以每2~4小时左右2~5 cmH_2O 的增量降低，直到患者能耐受5 cmH_2O 的通气水平达2小时之久为止。

迄今为止的大量研究已经证明：用T形管进行试验和压力支持通气的患者与接受同步间歇强制通气的患者相比，能更快地终止机械通气。●在这3种技术应如何应用方面，这些研究表示了不同的意见，大部分临床家都会同意：如果使用得积极，所有这3种技术都是有效的。有一种方法是每天对病情已稳定的患者进行试验以判断进行机械通气的指征是否已不存在。在试验中表现令人满意的患者应再接受2小时的试验：通过与5 cmH_2O 持续气道正压或5 cmH_2O压力支持通气相连或不相连的T形管呼吸2小时。在一项最近进行的研究中，当患者通过了这样的试验后，当他们的医生注意到这些结果后，正压通气的需要程度及其并发症的发生率均大为降低。类似结果可能也能由较短试验取得。

体外通气

机械通气也能是体外的，此时气体交换全部或部分在体外进行。静脉血通过二氧化碳洗涤器和膜式氧合器循环，经受体外膜式氧合（ECMO），然后成为具有所需 $PaCO_2$ 和 PaO_2 的动脉血流回体内。在体外移去二氧化碳的低频率正压通气，也利用体外回路从静脉血中移去二氧化碳，但它是通过以很高的流速往肺部吹入氧气来达到氧合，此时肺部以较低频率的正压通气来充气，并以不高的呼气终末正压充填肺泡使肺部保持开放状态。体外膜式氧合和二氧化碳体外移去这两种方式均偶尔使用，主要用于新生儿，偶用于ARDS患者。对ARDS患者进行的一项随机试验中，未能证明体外清除二氧化碳优于更常规形式的正压通气。●

呼气终末正压

呼气终末正压的适应证

呼气终末正压（PEEP）通过动员肺泡进行气体交换来改善动脉的氧合状态。应当强调的是，呼气终末正压不能改善通气；事实上，因为呼气终末正压会扩张气道和正常肺单位内的肺泡，从而增加了死腔/潮气量，$PaCO_2$ 还会增加。更确切些说，PEEP要么将那些在呼气终末仍保持塌陷状态的肺泡撑开，要么起抗力机制的作用，借以预防肺脏内血管外液造成的压迫性肺不张或促使因此形成的肺不张恢复正常。

呼气终末正压的适应证之一是预防肺不张的形成或促使肺不张的恢复（表101-3）。举例说，低水平（如5 cmH_2O）的PEEP常用于仰卧在床的插管患者。有些研究人员认为，低压力的PEEP使患者于通过气管导管进行呼吸时能维持较高的肺容量，从而有助于摆脱机械通气；因此这些研究者于T形管试验的过程中和患者正在接受通气机呼吸频率较低的同步间歇强制通气或压力支持通气时，继续给予呼气终末正压。

呼气终末正压的另一个重要的适应证是改善弥散性实质性肺部疾患（如ARDS）患者的动脉氧合状态。因为这些患者的低氧血症主要是由肺内分流引起的，即使在 F_IO_2 为1.0的情况下这些患者常常不能达到足够的氧合。PEEP在超过5 cmH_2O 的条件下使用，通常能改善这些患者的 PaO_2。PEEP也能使 F_IO_2 降低0.6甚至更低，从而减少氧中毒的风险。

最后，PEEP（通常在低于10 cmH_2O 的水平下）可以用来在介绍借助外力的机械通气，同步间歇强制通气，或靠压力支持的通气的患者中，减少与触发通气机有关的呼吸功（这些患者有相当数量的自动PEEP）。在这种情况下，患者必须减少气道压力，使之从正压降到零以下，以触发通气机。可是，如果PEEP是有意加上的，仅需要使压力从自动PEEP的水平略微下降，以提供吸入气流。

呼气终末正压的形式

呼气终末正压可通过紧扣在脸上的面罩或气管内插管用于自发呼吸的患者，这种情况下的PEEP称为持续气道正压（CPAP）。PEEP亦能与间歇正压机械通气联合应用，以产生所谓持续正压通气（CPPV）。

表101-3

呼气终末正压的适应证
预防或逆转肺不张
有助于摆脱机械通气
在低吸氧浓度分数的条件下改善动脉氧合状态
降低自动PEEP患者与触发有关的呼吸功

这两种形式的 PEEP 可能使氧合状态改善到什么程度,取决于平均气道压力增加的程度。CPPV 时平均气道压力增加得比 CPAP 时多,因此,只有肺不张的患者常常只需 CPAP 即可。但因为弥散性实质性肺部疾病的患者也有肺水肿,又因为他们的通气需求更大,这些患者需要接受 CPPV 或以气道压力释放通气形式接受双相 CPAP。

呼气终末正压的并发症

呼气终末正压的并发症就如呼气终末正压的好处一样,均与肺容积和气道压力有关。在整个通气周期之中,要用很高的压力将气体送入肺部以增加肺部的容积,这样做,在吸气过程中不仅仅送入加了压力的气体,更可能造成气压伤,或称"容积损伤"(volutrauma)。它也更可能减少胸部的静脉血液回流,从而降低了血压和心排血量。虽然人们对呼气终末正压所致并发症的发生率研究得还不够,但似乎当所用的呼气终末正压高于 12 cmH_2O 时这些并发症更容易发生。

终止呼气终末正压

对接受低水平的呼气终末正压以改善肺不张的患者而言,终止呼气终末正压通常并无困难。可是,对弥散性实质性肺部疾患的患者而言,过早终止或降低呼气终末正压却能使氧合状态变得更差,并导致临床状态的恶化,这需要数小时乃至数日的治疗方能逆转。因此,呼气终末正压应缓慢地降低,在严密监控患者的 PaO_2 或系统动脉氧饱和度(SaO_2)的条件下每次以 2~5 cmH_2O 的速率递减。如果需要呼气终末正压治疗的疾病本身已经治愈或大为好转,如果 $PaO_2 \geq 80$ mmHg 或 $F_IO_2 \leq 0.4$,如果这些情况已持续存在达数小时,那么过早终止呼气终末正压的情况就可以得到避免。

表 101-4

气管插管的适应证

提供一个闭合的机械通气系统用以输送氧气,尤其是在需要高吸入氧分压的情况下
预防或逆转上气道阻塞
避免吸入胃内容物
便于洗涤气管和支气管

气管插管

气管插管的适应证

通过由气管导管提供的闭合的系统来输送 F_IO_2 高于 0.40 的已加湿的氧气,这样做非常可靠。虽然在进行机械通气前常常已经往气管内插管(表 101-4),但应强调指出,这两种疗法的适应证及使用时间的选择不一定要完全相同。举例说,某些气管内插了管以预防吸入胃内容物的患者就绝不需要机械通气。

插管的种类

气管插管的方式可以是将通气管从鼻或口插入喉部,也可以是气管切开。通过切开的气管进行插管的方法,以前曾常规地应用于插管时间长于 1 或 2 天的患者。可是,后来发明了低压力高依从性的套囊,可减少鼻管或口管对气管的损伤。这表明此种插管能留在插入处数周甚至数月而不致造成严重的后果。文献中对气管切开的并发症颇多记载,这也使人们更喜欢用鼻-气管或口-气管插管,气管切开仅用于极少数患者。这些患者包括喉部骨折患者以及可能插管时间需要长于 3 个星期者。一般说,气管切开插管较经喉插管舒服;通过气管切开插管进行吸引也更为容易;用一种装置将插管抬起使一股气流通过喉部向套囊上方逆向流动,即能使说话成为可能。

经鼻插管给气管导管提供良好的支持,经鼻插管的患者与经口插管的患者相比,能更好地将自己的分泌物吞下。经口插管一般能接纳比鼻孔大的导管,也是急症插管时更愿选择的途径。气管插管小有一潜在缺点,即增加自动呼吸时的气道阻力,特别是每分钟通气量高时。较小套管虽可使喉后组织受压减低,但可能需要加大套囊压力,以利正压通气时气道的精密封闭。但导管较大也能得到更好的封闭,而且便于气管抽吸和支气管镜检查的进行,当然对喉后组织压力也更大。综合以上利弊,妇女可用内径 7.0~7.5 mm的气管导管,男子可用8.0~8.5 mm 导管。

无论用多大的导管,直径都要足以密封气道,不致使套囊压 >25 mmHg,这是气管内毛细血管压。套囊压要定时监测。插管后应立即由胸片或支气管镜

确定管位，以后还要定时作此检查。要防止把导管插入右主干支气管，它与气管连接的角度比左主干要小。由于肺是二氧化碳的唯一来源，因此以二氧化碳测定计（capnometre）或接触该气即会变色的轻便器材检测呼出气体中二氧化碳，是确定插管在气道而不是在食管的实用方法，急症插管时尤须注意。

气管插管的并发症

许多接受气管插管的患者都会遭受有害的后果。鼻－气管导管和口－气管导管插入最常见的并发症是所需套囊压过高（>25 mmHg）、插管自动脱出、已经不能封闭气道。与气管切开有关的问题包括切口出血、所需套囊压过高以及皮下气肿。对接受插管和机械通气的患者进行了随访研究，结果揭示：与经喉插管相比气管切开后气管狭窄的发生率更高，虽然喉部并发症在使用经鼻导管或经口导管时更为常见。

插管停止

一般说，当气管插管的适应证已不再存在时气管导管就应拔除。举例说，当原先昏迷的患者恢复了意识和足够的呕吐反射，急性呼吸衰竭的患者恢复了足够的通气和动脉血氧合状态，通常就需要拔除插管。若气管导管仅短期使用，则将分泌物从套囊部位上方吸除和患者已经坐起后，导管就可以拔除。可是，以前接受过颈部手术，有喉部创伤、声带麻痹或颈部或口部感染的患者于拔管后，可能有上气道阻塞的风险。如果当导管套囊处于放气状态时导致气管导管周围漏气所需的气道正压低于 10 cmH_2O，则气管水平的阻塞不大可能发生。如果当导管套囊处于放气状态而导管的近端被堵住时患者能通过导管周围进行呼吸，则也不大可能发生阻塞。直接或间接喉镜检查有助于评价潜在阻塞是否可能发生在咽部水平。

A 级论证文献

❶The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2000, 342: 1301－1308.
急性呼吸窘迫综合征网络（ARDSnet）公布的低潮气量与传统潮气量通气治疗急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的比较。

❷Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. N Eng J Med, 1995, 332: 345－350.
撤除机械通气的4种方法的比较。

❸Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO_2 removal for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149: 295－305.
压力受控逆比率通气与体外清除 CO_2 治疗成人呼吸窘迫综合征的临床随机试验。

推荐阅读

Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 540－577.
非介入性正压通气的综述。

Pinho L, Whitehead T, Evans T, et al. Ventilation-associated lung injury. Lancet, 2001, 361: 332－340.
与通气有关的肺损伤发生机制及其预防对策。

Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. N Engl J Med, 2001, 344: 1986－1996.
机械通气的近年进展，主要讨论通气相关肺损伤、低潮气量通气和撤除。

（王贤才，郑伯承，范鲲 译；曾汉英，龙宝光 校）

第102章

休克的基本概念

Joseph E. Parrillo

休克是非常严重的医学情况,原因是广泛的机体组织得不到有效的灌注,严重的灌注缺乏导致细胞功能障碍和器官衰竭。除非休克能得到迅速纠正,否则这种循环功能不全会变得不可逆转。休克最常见的临床表现是低血压和组织灌注不足。许多疾病都能引起休克,这些疾病特异的临床特征通常伴随着休克综合征。

要了解休克的定义,重要的是先了解什么是有效的组织灌注(表102-1)。某些形式的休克起源于全身性组织灌注的全面减少(心排血量降低),而另一些形式的灌注障碍是因为导致血流分布失常或亚细胞水平的底物利用缺陷而引起休克。在后几种形式的休克中,流入组织的血液量是正常的或高出正常,但由于微血管或亚细胞水平的异常,组织的灌注依然不足。

分类

重要的是按照病因学或心血管生理学来对休克作分类(图102-1,表102-2),因为这样的分类有助于对患者作出适当的处理。**血容量减少性休克**(hypovolemic shock)是血液和(或)体液丢失的结果,因为循环血液容积的减少会导致舒张期充盈压以及容积的降低。其结果是心排血量不足、低血压以及休克。**心源性休克**(cardiogenic shock;第103章)的原因是心肌本身的损伤或心脏机械性异常所致的严重心脏功能障碍;此时心排血量及血压均下降。**心外阻塞性休克**(extracardiac obstructive shock)由心血管回路内血流阻塞引起,心血管运行管道内血流阻塞可增加后负荷,从而导致舒张期充盈不足或收缩功能下降;此种形式的休克会引起心排血量不足及低血压。**分布性休克**(distributive shock)时的心血管系统异常较其他类型休克时更为复杂。分布性休克的特征是血管扩张:静脉扩张导致前负荷的降低(可以靠液体疗法来纠正),动脉扩张可导致心排血量正常或增加的血压过低。心肌阻抑(myocardial depression)常常伴随着分布性休克。其最具特征性的表现是血管阻力降低,心排血量正常或增加,以及血压过低。由微血管水平和细胞水平的介质效应所致的分布性休克,会导致血

表102-1

有效组织灌注的决定性因素

动脉压:心脏的工作能力
心功能
前负荷
后负荷
收缩力
心率
静脉回流
血管的工作能力
心排血量的分布
外部调节系统
交感神经系统
肾上腺激素释放
内部调节系统
解剖学的血管疾病
外源性血管作用因素
微血管功能
前毛细血管括约肌功能和后毛细血管括约肌功能
毛细血管内皮的完整性
微血管阻塞
细胞功能
氧的卸载和弥散
红细胞2,3-二磷酸甘油
血液pH
温度
细胞能量产生或底物利用
枸橼酸循环
氧化磷酸化
其他能量利用途径

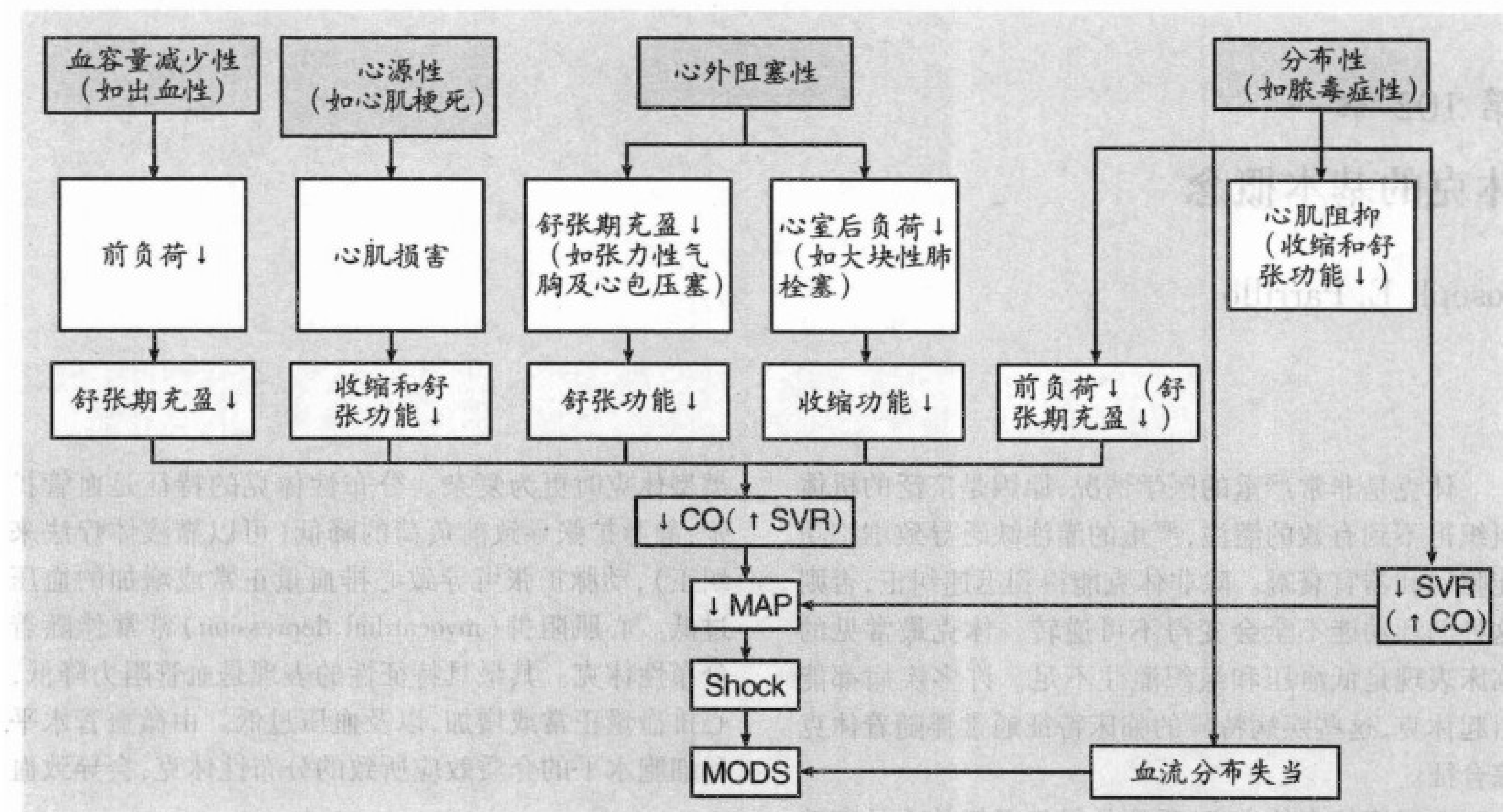


图 102-1 一种休克分类，示不同类型休克之间的相互关系。CO = 心排血量；MAP = 平均动脉压；MODS = 多器官功能障碍综合征；SVR = 系统性血管阻力。

压降低和多器官功能不全，而心排血量并不降低。

虽然在许多患者会出现单纯的上文所述的休克形式，但其他一些患者却表现出几种休克的特征，这称为混合型休克。例如，败血症性休克被认为是分布性休克的一个类型，但在补充液体使体液分布恢复正常之前却因静脉扩张而存在大量的血容量减少性休克的成分。见于严重出血患者的休克，常被分类为血容量减少性休克，此时会表现出严重的心肌阻抑。因此，虽然将休克分为 4 类的分类方法，在将休克按血液动力学特征进行分类方面很有价值，但患者会同时表现出不同类别休克的特征。

发病机制和病理生理

机体要生存，器官内必须维持足量而有效的组织灌注。足量而有效的组织灌注依赖于许多变量，这些变量受到身体的代偿机制的精确调节（表 102-1）。

动脉压的控制

在生理学上和临床工作中，有一个极佳的度量灌注状态的方式，那就是测量动脉压。动脉压由心排血量和血管阻力决定，并可用下列方程式来定义：

$$MAP - CVP = CO \times SVR$$

式中 MAP 是平均动脉压，CVP 是中心静脉压，CO 是心排血量，SVR 是体循环血管阻力。

平均动脉压和心排血量能直接测量，这两个变量常用来描述组织灌注，SVR 则可由 MAP 减中心静脉压除以心排出量的比值求得。

动脉压由心排血量和（或）系统血管阻力的改变来调节。这些调节机制包括神经反射、激素反射和局部因素。流向心脏和脑部的血流在很大的血压范围内（平均动脉压在 50 至 150 mmHg 之间）都能得到精确的调节和维持；此种自动调节是局部脉管系统内的反射的结果，能保证这些对维持生命特别重要的器官得到灌注。如果在休克时自动调节所需的最低动脉压得不到维持，这就是一种严重的异常，会导致冠状动脉灌注不足，以及因心肌缺血而心脏功能进一步下降。

心脏的工作

心排血量是心率和心每搏排血量的乘积。心每

表 102-2

休克的分类

血容量减少性

- 出血性
  - 创伤
  - 胃肠道
  - 腹膜后
- 体液缺失(非出血性)
  - 体液向体外丢失
    - 脱水
    - 呕吐
    - 腹泻
    - 多尿
  - 组织间液再分布
    - 热损伤
    - 创伤
    - 变态反应
  - 血管容量增加(静脉舒张)
    - 脓毒症
    - 变态反应
    - 毒素或药物

心源性

- 肌病性
  - 心肌梗死
    - 左心室
    - 右心室
  - 心肌挫伤(创伤)
  - 心肌炎
  - 心肌病
  - 缺血后心肌阻抑
  - 败血症性心肌阻抑
  - 药理性
    - 蒽环类药心脏毒性
    - 钙通道阻滞药
  - 机械性
    - 瓣膜功能衰竭(狭窄性或反流性)
    - 肥厚性心肌病
  - 心律失常性
    - 心动过缓
    - 心动过速

心外阻塞性

- 舒张期充盈缺陷(心室前负荷减少)
  - 直接静脉阻塞(下腔静脉)
    - 胸内阻塞性肿瘤
  - 胸内压增高
    - 张力性气胸
    - 机械性通气(压力过高或容积缺失)
    - 哮喘
  - 心脏顺应性降低
    - 缩窄性心包炎
    - 心脏压塞
- 收缩期收缩缺陷(心室后负荷增加)
  - 右心室
    - 肺栓子(巨大的)
    - 急性肺动脉高压
  - 左心室
    - 主动脉夹层

分布性

- 败血症性(细菌性、真菌性、病毒性、立克次体性)
- 中毒性休克综合征
- 变态反应性,类变态反应性
- 神经源性(脊髓休克)
- 内分泌性
  - 肾上腺危象
  - 甲状腺危象
- 中毒性(如硝普盐、溴卞铵中毒)

搏排血量决定于前负荷、后负荷以及心收缩力,而前负荷取决于足够的静脉回流(第48章)。

血管的工作

有效的灌注要求对血流产生适当的阻力以维持动脉压。血管内对血流产生的阻力与血管的长度和血液的黏性成正比,而与血管半径的四次方成反比。因此,血管的截面面积是对血流阻力最为重要的决定因素。在全身脉管系统中,绝大部分(>80%)阻力点在小动脉括约肌,对这些小动脉紧张度的调节构成血管阻力的主要决定因素。

小动脉平滑肌的紧张度由外部的和内部的因素所调节(图102-2)。外部的因素包括小动脉的交感神经支配,主要由动脉的压力感受器和心肺的压力感受器来调节。肾上腺髓质受刺激后将肾上腺素和去甲肾上腺素释放到血液循环。内部的机制包括血管平滑肌(肌源性)应答,此时血管对透壁血管压的改变作出应答而松弛或收缩,以维持血流不因灌注压的变化而中断。其他内部机制包括一种代谢性应答

(这是随着代谢增加而释出血管舒张因素的结果)和一种氧张力应答(导致伴随低氧张力的血管舒张)。释放到局部和全身的血管舒张因素包括一氧化氮素(以前称为内皮细胞舒张因子)、前列环素、廿烷类、激肽类以及腺苷。血管收缩分子包括内皮素Ⅰ、肾素、血管紧张素Ⅱ、血栓烷、血管紧张素以及氧自由基。

除了血管紧张素外,微脉管系统也能通过微脉管内体液流动的阻塞而对灌注产生不利影响。在休克时,白细胞或血小板黏着于内皮上,可造成微脉管的阻塞,还可以有微血管内血液沉积和血管闭塞。凝血系统的激活导致纤维蛋白沉积和微血栓形成,这可能促进此种过程。可能出现绕过这些闭塞血管的分流。红细胞和白细胞变形能力的降低也可能加剧微脉管的功能缺陷。近来以活化蛋白 C 治疗取得的成功,强烈提示凝血级联反应在脓毒性休克(第 104 章)发生机制中的重要作用。❶

血管活性介质、活化的白细胞以及受损的内皮细胞也可能改变微血管对液体以及其他物质的通透性。因为脉管内液与脉管外液决定于液体静力压和胶体渗透压之间的平衡,内皮的损伤会使更多的液体外渗进入组织间隙,导致组织水肿。这种液体积聚会进一步恶化器官功能障碍。

细胞功能

许多因素在细胞水平调节氧和其他底物从循环体液进入细胞的过程。休克通过 3 个主要的机制导致细胞的功能障碍:细胞缺血、炎症介质和自由基损伤。细胞缺血可能是伴有低心排血量的休克时细胞损伤的主要原因。在血容量减少性休克时。灌注不足和由此导致的缺氧使机体对无氧糖酵解的依赖增加,在无氧糖酵解时 1 个葡萄糖分子分解时只能产生 2 个分子的三磷酸腺苷(ATP)分子,但在有氧代谢时通过枸橼酸循环(Krebs 循环)可产生 36 个分子;其结果是 ATP 和细胞内能量储备的缺失。出现细胞内酸中毒,无氧糖酵解导致乳酸积聚。因为能量不足,依赖能量的离子转运泵功能出现障碍,钾、氯、钙的正常跨膜梯度得不到维持;结果线粒体功能障碍,碳水化合物代谢异常,许多依赖能量的酶反应不能产生。接着出现线粒体的超微结构变化而使细胞死亡。

有一个涉及休克时细胞缺血的重要而引起争议

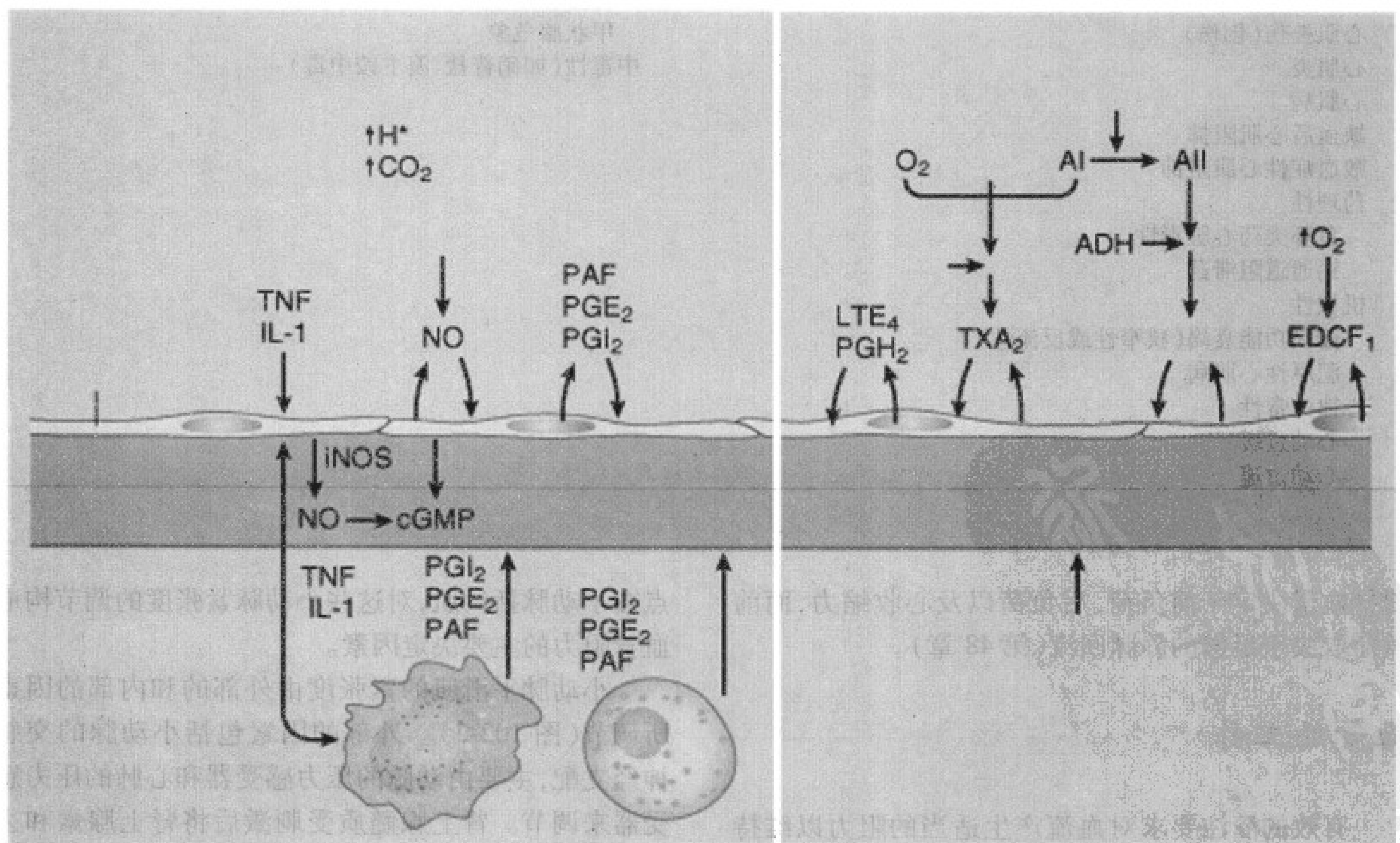


图 102-2 休克时的血管:生理和病理性血管活性因子。ADH = 抗利尿激素(后叶加压素);AⅠ = 血管紧张素Ⅰ;AⅡ = 血管紧张素Ⅱ;cGMP = 环鸟苷酸;EDCF₁ = 内皮收缩因子;IL-1β = 白介素 -1β;iNOS = 诱导一氧化氮合成酶;LTE_4 = 白三烯 E_4;NO = 一氧化氮;O_2^- = 超氧阴离子;PAF = 血小板活化因子;PGE_2 = 前列腺素 E_2;PGH_2 = 前列腺素 H_2;TNF-α = 肿瘤坏死因子 -α;TXA_2 = 血栓烷 A_2。[仿 Parrillo JE, Dellinger RP(eds). Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2001. p386.)

的假说,那就是氧供应不足所起的作用。在正常人,氧向组织的运送(心排出量×动脉血氧浓度)维持在一个高水平,因此组织的氧消耗[心排出量×(动脉血氧浓度-混合静脉血氧浓度)]不改变或依赖于氧运送的改变。可是,如果全身血流量下降,低于氧运送的临界值时,组织不能进行有氧代谢。必须改而进行效率较低的无氧代谢。此种能量产生的不足会导致多器官系统功能障碍和死亡。低于此临界值[估计在麻醉的患者为8~10 $mLO_2/(min \cdot kg)$]时,氧消耗依赖于氧的运送(或供应),两者之间的关系称为生理性氧供应依赖(physiologic oxygen supply dependency)。据信在以心排血量不足、氧饱和度低或血红蛋白浓度下降所致的氧运送过低为特征的休克类型中,此过程是造成细胞损伤的重要机制。关于此假说的争论起源于下述假说:脓毒病、创伤或成人呼吸窘迫综合征患者存在病理性氧供应依赖(pathologic oxygen supply dependency)。这些患者的氧运送处于正常范围或升高,但临床上表现出乳酸生成和器官功能障碍。某些在动物和人体进行的研究已表明病理性氧供应依赖的存在,因为这些个体表现出氧消耗增加伴有氧运送的增加,即使在氧运送水平升高的情况下也是如此。这表明氧消耗在很大的氧运送值范围内依赖于氧运送。此假说的支持者认为,由于微血管和细胞的异常在这些形式的休克中出现了氧运送的不足。以此假说为基础出现了如下的说法:对脓毒病、创伤或成人呼吸窘迫综合征患者的治疗措施应包括使心排血量和氧运送增加到最大限度。总起来说,这些研究一直不是结论性的,病理性氧供应依赖的假说依然是有争论的。

炎症性介质是脓毒症和创伤所致休克时细胞损伤的一个主要原因,在其他形式的休克中也可能起重要作用。这些介质可能对脉管系统产生影响,导致灌注不足;要不然它们可能直接损伤许多器官内的细胞。细胞因子,尤其是肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-1(IL-1)能引起透膜离子梯度的障碍(这与细胞缺血时的透膜离子梯度障碍相似)。将TNF用于动物,可引起一种与脓毒性休克难以区分的心血管状态。TNF也能刺激许多其他介质,包括其他细胞因子、血小板活化因子、白三烯、前列腺素和血栓烷的释放。

应当认识到,炎症性应答是一种生理性的、有助于内环境稳定的机制,其存在的意义是用来对损伤或感染作出应答。炎症性介质的释放通常可产生有益的效应,如激活宿主的防御系统和增加供应受损伤组织的血流量。炎症性反应会对健康带来损害,但这是自限性的,炎症性反应受到逆调节的抗炎机制的精确控制。在休克时,炎症性应答超出常度,而且不受调节机制的控制,结果导致细胞损伤和组织损伤。

自由基是反应性极高的氧中间体,在再灌注随着缺血出现的情况下可出现自由基。细胞缺血和细胞内钙积累能导致黄嘌呤氧化酶的形成,黄嘌呤氧化酶能使嘌呤氧化,产生毒性极高的过氧化物基团。这些含氧产物能使蛋白质灭活,损伤DNA,导致细胞膜脂质过氧化,并引起细胞裂解和组织损伤。

基因表达的改变也会在休克时的细胞功能障碍中起作用。举例说,细胞因子,黏着蛋白质,以及可诱导一氧化氮合成酶的产生就代表着基因表达的上调。热休克蛋白(heat shock protein)的产生可能是休克时特别重要的遗传学应答。这些蛋白质均参与称为凋亡的细胞死亡遗传程序,凋亡是一种生理机制,正常情况下用以除去衰老的细胞。休克时,热休克蛋白的诱导生成会干扰细胞的合成途径,可能使已编程的细胞死亡激活到很高的水平。不恰当地启动此机制,可能是休克时细胞死亡的重要原因。近来对脓毒症性休克的遗传研究证实TNF 2等位基因(TNF-α多态性启动子)与发生脓毒症性休克相对风险极高和死于该病的风险高有相关性。这项成果证明休克的遗传研究有可能具有预测作用。

代偿机制

随着休克时血液动力学障碍的出现,有助于内环境稳定的机制就试图维持有效的组织灌注;这时许多休克的临床表现就表明身体正在试图纠正这些异常。大部分有助于内环境稳定的机制都依赖用以认识血液动力学性或代谢性稳态失调的各种感觉机制。这些感觉机制包括位于心血管系统(右心房、肺动脉、主动脉弓、颈总动脉和内脏压力感受器)和肾脏(近肾小球细胞)的压力感受器,以及那些对二氧化碳和氧浓度敏感的位于中枢神经系统(主要在延髓)的化学感受器。

休克时的代偿应答用以维持平均循环压,最大限度地发挥心脏功能,使灌注重新分配到维持生命所必需的器官,并使血液中的氧最有效地卸载到组织。这些效应的产生有赖于交感神经系统的刺激,激素(血管紧张素Ⅱ、血管紧张素、肾上腺素和去甲肾上腺素)的释放,以及建立能使氧更多地卸载到组织的局部环境——由酸中毒、发热、血红细胞2,3-二磷酸

甘油(RBC 2,3-DPG)增加等形成的环境。这些代偿机制的强度依赖于血液动力学性或代谢性稳态紊乱的严重程度。代偿可能在休克过程的一段时期内有效地恢再灌注,但如果在此时期内导致休克的病理现象得不到逆转,那么休克会因广泛的细胞损害而变得不可逆转。

多器官功能障碍综合征

休克的临床表现千变万化,取决于导致休克的疾病以及多器官的应答(表54-4)。不同的器官可能受到极轻微、轻度、中度或严重的影响。这导致多器官功能障碍综合征(MODS)(表102-1)——休克死亡的主要原因之一。

中枢神经系统

休克时最常出现的中枢神经系统症状是意识水平的变化。从神志迷乱到昏迷。身体的自我调节机制通过将脑部血流量维持在足够的水平——平均动脉压低至50~60 mmHg,从而保护了对缺血敏感的神经元。平均动脉压低于上述水平,即可能出现组织缺血。酸碱平衡异常和电解质异常也会导致神经元损害。在平均动脉压更高的情况下,由于炎症性介质的影响也会出现与脓毒症有关的中枢神经系统功能障碍。

心脏

休克时临床上会出现许多心脏的症状和体征,这与交感神经系统和肾上腺素的刺激有关。其中,心率过速是休克存在最敏感的指征。就如同在脑中的情况一样,身体的自我调节保证心脏得到良好的灌注,此时平均动脉压低至约50mm Hg。在低心排出量型休克,心肌缺血非常突出,并导致一种恶性循环,此时缺血使心排出量进一步减少,这又进一步加剧了缺血。据信,这种恶性循环是导致心源性休克的高死亡率(70%~90%)的重要因素(第103章)。

休克对心肌收缩力能产生复杂的影响。虽然交感-肾上腺刺激应导致心肌收缩力的增加,因为肾上腺素能受体受到刺激,但有力的证据已表明休克时存在心肌阻抑(心排血能力降低)和顺应性异常,特别是在脓毒性和低容积性休克时。人们已将脓毒性心肌功能障碍与细胞因子(尤其是TNF和IL-1)导致的心肌收缩功能衰退联系起来;此细胞因子机制的大部分效应都是通过一氧化氮和环一磷酸鸟苷产生的。此外,也有证据表明β-受体功能减退。在血容量减少性休克和心源性休克时类似的阻抑机制在心肌功能障碍中可能也起了作用。

表102-3

休克时的器官系统功能障碍

器官系统	临床表现
中枢神经系统	(缺血性或脓毒性)脑病
	皮质坏死
心脏	心动过速,心动过缓
	室上性心动过速
	室性异位自主心律
	心肌缺血
	心肌阻抑
肺	急性呼吸衰竭
	成人型呼吸窘迫综合征
肾脏	肾前衰竭
	急性肾小管坏死
胃肠系统	肠梗阻
	糜烂性胃炎
	胰腺炎
	无结石胆囊炎
	结肠黏膜下出血
	细菌或内毒素经肠腔转运
肝脏	缺血性肝炎
	“休克”肝
	肝内胆汁淤积
血液系统	弥散性血管内凝血
	稀释性血小板减少症
代谢系统	高血糖症
	糖原分解
	糖异生
	低血糖症(晚期)
	高甘油三酯血症
免疫系统	肠道屏障功能阻抑
	细胞免疫阻抑
	体液免疫阻抑

肺

急性肺损伤会导致气体交换障碍,顺应性降低,以及血液通过通气不足的区域分流。休克时肺部的病理发现包括肺微血管内纤维蛋白-中性粒细胞聚集,间质和肺泡内炎性损害,以及含蛋白质的液体渗出到肺泡间隙;结果导致严重的低氧血症伴有双侧肺浸润,这种情况称为成人型呼吸窘迫综合征(第99章)。

呼吸功增加，呼吸肌疲劳，随后出现通气衰竭，此时通常需要机械通气。

肾脏

急性肾衰竭(第116章)是休克的一个主要并发症，并与休克的高死亡率有关。休克时经常出现肾血管的低灌注，其部分原因是此时血流优先流向脑和心脏。开始时，血管收缩还能维持肾小球的灌注，可是当这种代偿机制失去作用时，就出现急性肾小管坏死和肾功能不全。急性肾小管坏死与血容量过低的鉴别在临床上是一个很大的难题，因为这两种情况都表现出少尿。

胃肠道和肝脏

休克时的胃肠道病变包括肠麻痹、糜烂性胃炎、胰腺炎、无结石胆囊炎和结肠黏膜下出血。某些研究表明，休克时胃肠道屏障的完整性受到损害，结果导致细菌及其毒素进入血流。

休克时最常见的肝脏病变是转氨酶和乳酸脱氢酶轻度增高。休克肝时有严重的灌注不足，可表现多种转氨酶升高和广泛的肝细胞损害。出现的急性损害后来得到恢复，这些转氨酶升高于1～3天后达到高峰，约10天可以恢复。凝固因子和白蛋白水平可能降低，这反映了合成功能下降。在脓毒性休克，胆红素可能显著升高，而转氨酶仅中度升高，因为炎症性介质或细菌毒素导致胆小管功能障碍。

血液系统

容积充实(volume repletion)的过程中出现稀释现象。这可能导致血小板减少；血小板减少也可能由免疫性血小板破坏引起，这种情况特别常见于脓毒性休克。凝血级联反应的激活能导致弥散性血管内凝血(第179章)。这又导致血小板减少、纤维蛋白降低、纤维蛋白裂解产物升高，以及微血管病性溶血性贫血。

免疫系统

休克时免疫系统广泛的功能障碍已得到描述，尤其是在血容量过低性和创伤性休克时。也曾描述过休克时巨噬细胞、T和B淋巴细胞以及中性粒细胞的功能异常。人们并不认为这些异常能引起即刻的效应，但它们对后期死亡率的升高起重要的作用，休克后期死亡者经常死于合并的感染。

代谢

在休克早期，通常会出现高血糖症，原因是促肾上腺皮质激素、糖皮质激素、高血糖素和儿茶酚胺水平升高以及胰岛素水平降低，促使糖原分解和糖异生。也可能出现高甘油三酯血症。近来对外科危重病人所作的临床试验证明：发病率和死亡率减低，与胰岛素的应用有关，应用胰岛素的目的是使血糖减低至正常范围。●这项研究强调葡萄糖、胰岛素和细胞代谢在休克时的重要作用。在休克的后期可能出现低血糖症，原因是肝脏内糖原缺失或葡萄糖合成障碍。蛋白质分解代谢随之出现，导致负氮平衡；此种分解代谢可能是休克后期死亡的重要决定因素，某些研究表明在休克治疗中营养补充(第230章)是十分重要的。

休克类型(第104章)

血容量过低性休克、心源性休克、心外阻塞性休克时，心排血量过低可引起组织灌注不足。在分布性休克时，虽然由于前负荷不足或心肌阻抑会出现心排血量过低，但这种情况并不多见；更常见的情况是全身性血管阻力降低和血流分布失常，结果导致血压过低和休克，尽管此时心排血量是正常的或增加的。

血容量过低性休克

此种休克形式的特点是心室前负荷降低，导致心室舒张压和容积降低，每搏排血量和心排血量减少，以及血压降低。患者表现为皮肤苍白、发凉、黏湿；心率过速；颈静脉搏动变弱；尿量减少；以及精神状态改变。血容量过低性休克的严重性既与体液丢失的数量有明显的关系，又与体液丢失的速率有关。循环血量急性丢失10%，就导致心率过速以及全身血管阻力增加，而血压得以维持。当血容量丢失20%～25%时代偿机制开始失效：出现轻度至中度的低血压，心排血量降低。系统性血管阻力显著增加，可能开始出现乳酸积聚。血容量丢失达40%时，出现严重

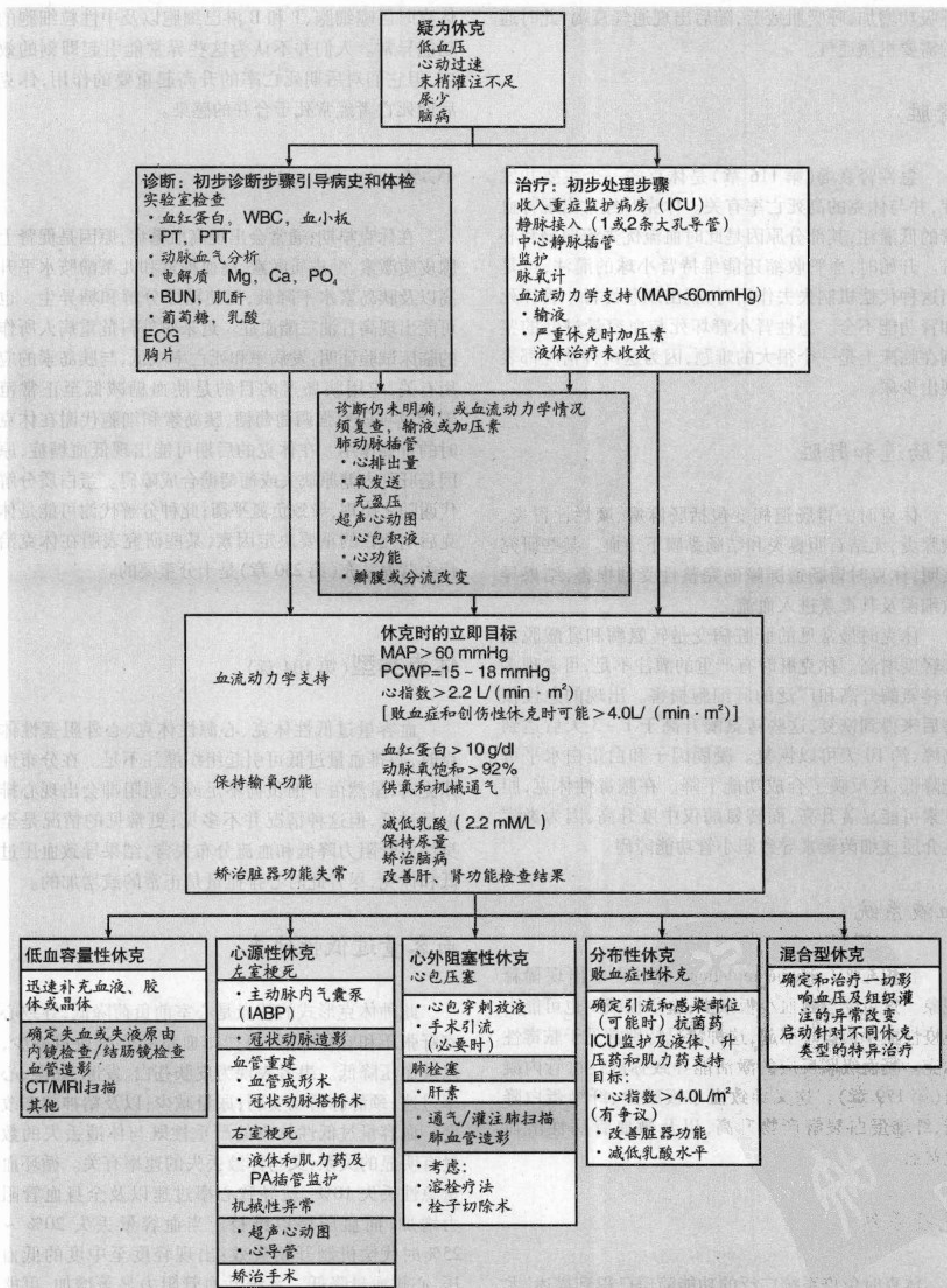


图 102-3 休克的诊断和治疗途径。MAP = 平均动脉压；PCWP = 肺毛细血管楔压。

表 102-4

用肺动脉插管法进行休克的病因学诊断

诊断	肺毛细血管楔压	心排血量(CO)	备注
心源性休克			
由心肌功能障碍引起的心源性休克	↑↑	↓↓	通常伴有广泛心肌梗死(左心室40%梗死)、严重心肌病或心肌炎的征象
由结构性缺陷引起的心源性休克			
急性室间隔缺损	↑	LVCO ↓↓ 和 RVCO > LVCO	绝大部分为左到右分流,肺动脉血流量大于体循环血流量;RV 水平出现氧"增加"
急性二尖瓣反流	↑↑	前向性 CO↓↓	肺毛细血管楔压描记可见 V 波
右室心肌梗死	正常或↓	↓↓	RA 和 RV 充盈压增高,肺毛细血管楔压降低或正常
心外阻塞性休克			
心包压塞	↑	↓或↓↓	平均 RA 压、RV 室舒张终末压和平均肺毛细血管楔压升高各在 5 mmHg 范围内
大面积肺栓塞	正常或↓	↓↓	通常右心压力升高
血容量过低性休克	↓↓	↓↓	
分布性休克			
脓毒性休克	↓或正常	↑或正常,罕见↓	
变态反应性休克	↓或正常	↑或正常	

LV = 左心室, RV = 右心室, RA = 右心房。

仿 Parillo JE, Ayres SM (eds). Major Issues in Critical Care Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.

的低血压,表现休克征象;心排血量及组织灌注严重下降。如果这样的休克状态持续达 2 小时以上,则组织损害就非常严重,使体液容量再也得不到有效的补充以逆转休克状态;也就是说休克为不可逆性。

如果体液容量是缓慢地丢失。则代偿机制就能发挥更高的效率,机体对相似数量的体液缺失也更能耐受。此外,患者的基础疾病,尤其是心脏储备力受限,也会影响机体对低血容量性损害的应答能力。

心源性休克

心源性休克的原因是心脏因心肌、瓣膜或其他结构的异常未能发挥血泵的作用。从血流动力学的角度看,心室充盈压和容量均增加,而心排血量、每搏输出量以及平均动脉压均降低。患者表现出外周低灌注的征象,并有证据表明出现了心室衰竭(第 55 章,第 105 章)。

心外阻塞性休克

此种类型的休克起源于心血管回路中血液流动出现阻塞。心包压塞和缩窄性心包炎(第 74 章)影响了右心室的舒张期充盈。巨大的肺栓子(第 94 章)会大大增加后负荷,从而导致休克。此时的血液动力学改变——心排血量、每搏输出量以及平均动脉压均降低——与其他低排血量性休克状态时相似。其他血流动力学变量决定于阻塞的部位。心包压塞时,右心室和左心室舒张压均增加,而且数值相同。缩窄性心包炎会产生相似的血液动力学变化。急性肺栓塞会导致右心衰竭,此时肺动脉和右心压力升高,而左心充盈压降低或正常。

上述血流动力学结果的产生速度影响着临床表现。举例说,心肌破裂随着心肌梗死出现并导致心包压塞时(第 69 章),几分钟内即出现心包压塞和休克,此时心包内的血液量只有 150 mL。患者的存活要求立即引流及进行手术。心包恶性疾病和炎症性疾病导致的心包压塞时,心包内液体的积聚发生得较为缓慢,休克的产生可能需要 1L 或 2 L 的液体积聚。

分布性休克

分布性休克的主要特征是外周阻力下降。虽然变态反应(第 270 章)、药物过量、神经源性损害和 Addison 危象都可以导致此种类型的休克,但最重要、最常见的原因是脓毒性休克(第 104 章)。在此类型的休克时,组织的低灌注由微血管异常(血流分布异常或分流)或介质导致的代谢阻断(使细胞不能通过脉管系统充分利用氧和其他营养物质)引起。

在分布性休克的早期,静脉扩张,体液从微脉管系统漏出,这些均能导致脉管内容量不足以及前负荷

降低。恢复血容量可纠正此种前负荷异常,并产生通常的分布性休克表现:心排血量正常或升高,每搏输出量正常,心率过速,全身血管阻力降低,以及平均动脉压降低。左心和右心充盈压变化不定,这取决于体液恢复的数量。

此外,大部分分布性休克患者也表现出心肌阻抑,其特征为对应于容量负荷的每搏工作能力下降,左右心室的射血分数均降低,以及心室扩张。心室扩张使患者的射血分数降低得到代偿,并维持每搏输出量在正常水平;正常的每搏输出量和加快的心率使心排血量升高。在约 10% ~15% 的脓毒性休克患者,心肌功能障碍占首位,而且十分严重,这会导致动力不足的、低心排血量的休克类型(表 102-1)。

休克的临床治疗途径

休克是一种威胁生命的急症。诊断、评价和处理必须同时进行,要获得良好的结局,评价的速度十分重要。临床上处理休克时必须在两个重要的目标之间进行平衡:(1)必须在休克导致器官的不可逆损害之前开始治疗;(2)必须作出诊断性的评价以判断休克的原因(表 102-3)。一个合理的处理方法是一开始就有针对性地询问病史,进行体格检查,在此基础上迅速作出临床评价;并开始进行旨在判断病因的诊断试验。在严重的休克,应在初步临床印象的基础上开始治疗。某些症状和体征在所有类型的休克时都是相似的。大部分患者均有血压过低、心率过速、四肢发凉、少尿以及神志朦胧。一般说,如果成人的平均动脉压低于 60 mmHg,就应考虑为低血压。但是,必须参照患者以前长期的血压水平,在此基础上判断血压是否降低。长期血压过高的患者在血压值还不太低的情况下就能体验到休克的病理生理变化。若血压长期升高,此时降低至 50 mmHg 或高于 50 mmHg,通常就足以引起组织低灌注。反之,若患者的血压长期较低,则在血压降到 50 mmHg 以下时才会出现休克。

在鉴别休克的病因时,其他一些临床表现可能是有用的。血容量过低性休克的患者常表现出胃肠道出血、其他部位出血,或恶心、呕吐。心源性休克的患者可能以前就出现过心绞痛、心肌梗死等心脏病的迹象,常见充盈压升高、奔马律或肺水肿(第 55 章)。心源性休克患者出现心脏杂音,就常表明存在心脏结构的异常(第 69 章,第 103 章)。颈静脉压升高,心前区检查无所见,则表明心包压塞(第 74 章)。找到感染病灶,并有明显的发热,即表明休克可能是脓毒性(第 104 章)的。

即使简单扼要的病史和体格检查也有助于指出可能的休克病因和征象。必须抽血检查血红蛋白、血小板、凝血功能、氧合和通气情况、电解质、肾功能以及血乳酸水平。应进行心电图检查和摄胸片。

同时,必须用 1 或 2 根开有大孔的导管建立静脉通道。必须插入中心静脉和动脉导管(图 102-3)。心电图监控和连续脉搏血氧测定通常是有意义的。若平均动脉血压低于 60 mmHg 或存在组织低灌注的证据,则应静脉输注 500 ~1000 mL 晶体液或胶体液

表 102-5

血管加压药和影响收缩力的药物在休克治疗中的相对效力

		心脏		外周血管		
药物	剂量	心率	收缩力	血管收缩	血管扩张	多巴胺能
多巴胺	1 ~4 μg/(kg · min)	1 +	1 +	0	1 +	4 +
	4 ~20 μg/(kg · min)	2 +	2 ~3 +	2 ~3 +	0	2 +
去甲肾上腺素	2 ~20 μg/min	1 +	2 +	4 +	0	0
多巴酚丁胺	2.5 ~15 μg/(kg · min)	1 ~2 +	3 ~4 +	0	2 +	0
异丙肾上腺素	1 ~5 μg/min	4 +	4 +	0	4 +	0
肾上腺素	1 ~20 μg/min	4 +	4 +	4 +	3 +	0
脱羟肾上腺素	20 ~200 μg/min	0	0	3 +	0	0
氨力农	0.75 mg/kg 即注后 5 ~15 μg/(kg · min)	1 +	3 +	0	2 +	0
米力农	37.5 ~75 μg/kg即注后 0.375 ~0.75 μg/(kg · min)	1 +	3 +	0	2 +	0
后叶加压素	0.1 U/min	0	0	4 +	0	0

1 ~4 + 记分系统是一个任意制定的系统,用以判断表中所列血管加压药物的相对效力。仿 Parillo JE, Ayres SM (eds). Major Issues in Critical Care Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.

以激发机体的应答(若可能存在出血现象则应补充血液)。若患者的血压依然过低,则应投用血管加压药,如多巴胺和(或)去甲肾上腺素,以一面继续进行诊断一面恢复足够的血压值。休克患者应收入重症监护病房。

若诊断仍不确定或血流动力学状态要求反复进行输液激发或使用血管加压药,则必须插入肺动脉导管以测定心室充盈压(表102-4),并进行超声心动图检查。超声心动图检查在发现心包液的存在,搞清填塞造成的生理变化,判断心室功能,查出心瓣膜病和心内分流(第51章)等方面很有价值。在这些资料的基础上,通常就能将患者分类,并按具体的休克类型开展治疗。

休克的处理和治疗

对所有休克类型而言,恢复血压和组织灌注都是关键的目标,通常都要求补充液体,使用血管加压药、影响收缩力的药物(表54-6)、机械通气以及反复监控。

血容量过低性休克

主要的目标是输注足量的液体以在不可逆的组织损害发生之前恢复组织灌注,又不致将心充盈压升高到足以导致液体静力性肺水肿的程度(这种情况通常开始于肺动脉楔压>18 mmHg时)。在出血性休克,可通过输注压缩红细胞来恢复氧的运输,其目的为将血红蛋白浓度维持在>10 g/dL。在恢复血管内容积的同时必须积极地科学检查和鉴别以查清出血源,并采取治疗措施以预防进一步的出血。

在另一些形式的血容量过低性休克,习惯上应用晶体液,如生理盐水或Ringer乳酸盐液。有些作者提倡应用胶体溶液,如清蛋白或羟乙基淀粉溶液,因为这些溶液能更快地恢复血管内容量,特别是在创伤性休克时(此时血管内容量可能丢失极大)。可是,尚无有说服力的证据表明在恢复容量缺失方面胶体液明显优于晶体液。因为胶体液的价格较为昂贵。除非血清白蛋白很低,需要补充,否则大部分医师更喜欢使用晶体液。低张盐水能用不大的液体容积补充血容量,可用以治疗烧伤(第108章)和头部创伤(第431章),在这些情况下限制能自由流动的水量是十分重要的。

心源性休克

在体液张力低的心源性休克患者,肺毛细血管楔压应维持在14~18 mmHg,并用药物使平均动脉压恢复到>60 mmHg,心脏指数(心排血量除以以平方米计算的体表面积)>2.2 L/(min·m^2)(第56章,第103章)。主动脉内气囊泵,急症冠状动脉再通术,或手术矫正瓣膜异常或间隔缺损,这些措施对适当的患者可能有好处。

心外阻塞性休克

在心包压塞,血压可用液体治疗和血管加压药来维持,其使用方式就如同治疗心源性休克时所用的方法一样。但这些措施只能解决一时的问题,紧接着必须马上施行心包穿刺或手术,以将心包内的积液排出(第74章)。

严重肺栓塞(第94章)可导致右心衰竭和休克,此时除了常规的肝素和华法令抗凝治疗外,还应考虑溶栓治疗。如果溶栓治疗是禁忌的,那么肺栓子紧急切除术有时效果很好。

分布性休克

对脓毒性休克(第104章)而言,处理原则包括手术引流以消除感染病灶和抗微生物治疗;输液和使用血管加压药;以及依靠输液、使用影响收缩力的药物,和采取其他支持措施。近来的临床研究证明早期进行输液、输血和正性肌力剂的积极治疗,可使严重脓毒症和脓毒症性休克的死亡率明显减低。● 精氨酸后叶加压素(arginine vasopressin)对抗儿茶酚胺性血管舒张性休克似有效验。●

A 级论证文献

❶Bernard GR, Vincent JL, Laterre PE, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for

severe sepsis. N Engl J Med,2001,344:699 – 709.
重组人类活化蛋白 C 治疗严重脓毒症的疗效和安全性。

❷Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med,2001,345:1359 – 1367.
危重病人的胰岛素强化治疗。

❸Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occulded coronaries for cardiogenic shock. N Engl J Med,1999,341:625 – 634.
急性心肌梗死合并心源性休克的早期血管重建疗法。

❹Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med,2001,345:1368 – 1377.
严重脓毒感染和感染性休克时的早期目标明确的治疗。

❺Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized controlled study. Circulation,2003,207:2313 – 2319.
精氨酸加压素治疗晚期血管舒张性休克的前瞻性随机对照试验。

推荐阅读

Kumar A, Parrillo JE. Shock: Classification, pathophysiology, and approach to management. In Parrillo JE, Bone RC (eds). Critical care Medicine: Principles, Diagnosis and Management. 2nd ed. St Louis: Mosby-Year Book,2001; pp371 – 400.
详细复习了各种类型休克的发病机制和处理。

Proctor RA. New drugs for the treatment of septic shock. Crit Care Med,2001,29:1650 – 1651.
近来为严重脓毒症开发的新药简介。

(王贵才,郑伯承,范 魁 译;曾汉英,高摄渊 校)

第103章
心源性休克

David R. Holmes

定义

心源性休克(cardiogenic shock)一词指的是急性缺血性事件——通常是ST段升高或ST段降低的心肌梗死(MI)——中的组织低灌注。心源性休克可单用临床参数来定义(第102章),这些参数包括表现为外周低灌注的低心排血量状态,以及四肢冷而黏湿,发绀,少尿,和中枢神经系统功能改变。诊断心源性休克必不可少的条件是低血压。血压低到什么程度才能满足休克的标准,这要求已有所变化,但通常要求收缩压低于90 mmHg;另一个备选的定义是患者的收缩压与其基础收缩压值相比低30 mmHg。除了临床表现和收缩压低于90 mmHg外,其他突出的血流动力学表现为左心室充盈压高于15 mmHg和心脏指数低于2.2 L/(min·m^2)。但也有很多末期心衰病人,特别是以减低后负荷药物治疗的(第56章),血压可能长期<90 mmHg但并未发生休克。

病因学

急性心源性休克

急性情况下,心源性休克的病因应与脓毒症性休克和其他病因性休克鉴别(图103-3)。即使是心脏病人,休克也可能是由非心脏病因引起的,包括药物(如硝酸盐、血管紧张素转化酶抑制剂、其他扩血管剂、链激酶等)所致低血压;抗凝或溶栓剂所致出血;肺栓塞(第94章),血容量缺乏等。心源性休克的原因也是千差万别的(表103-1)。典型的病因就是继发于广泛左心损伤的泵血功能衰竭,但如果存在有关的左心室后壁梗死则右心室梗死也可以导致心源性休克(第69章)。心源性休克的鉴别诊断也包括机械性的原因,如乳头肌断裂和功能障碍所致的二尖瓣反流、左心室游离壁破裂,以及室间隔缺损。据一份大规模登记资料,主要由于左室衰竭引起的急性休克占74.5%,但与急性二尖瓣重度反流有关的是8.3%,室间隔破裂为4.6%,孤立性右室休克为3.4%。心源性休克也可能是由其他心脏病引起的,如主动脉瓣狭窄(第72章)及心包压塞(第74章),后者可能是升主动脉夹层形成(第75章)引起的,管壁剖离逆向推进,伤及右冠状动脉,进而溃人心包。心律失常(如心室回应快速的心房颤动〈第59章〉)及室性心动过速(第60章)时,亦可使血压下降。心肌炎(第73章)也能引起休克。

表103-1

心源性休克
急性
急性心肌梗死
泵衰竭
机械性并发症
室间隔缺损
二尖瓣反流
心室破裂
快速型心律失常
瓣膜性心脏病
急性二尖瓣反流
急性主动脉瓣反流
主动脉瓣或二尖瓣狭窄和急性共患病如感染、贫血、快速型心律失常等
人造瓣膜功能异常
心脏外伤:贯通伤或钝性损伤
心肌炎
正位移植排异反应
围生期心肌病
心包病并积液
末期低排出量性心衰

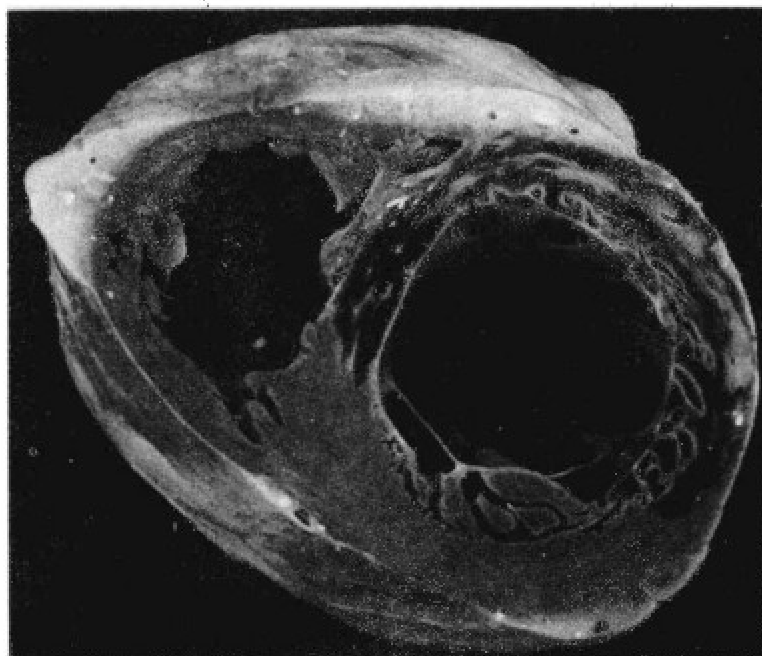


图 103-1　一名死于心肌梗死所致心源性休克患者的尸体解剖所见。心肌可见广泛的坏死(William D. Edwards 提供)。

休克的临床情况和时间过程,对病因常有特异性提示作用。由于可能引起休克的情况千差万别(第 102 章),因此确定具体病因极为重要,以针对病因给予治疗,同时也涉及到预后评估。

顽固性慢性心衰

末期顽固性心衰(第 55 章,第 69 章)病人亦可以严重低血压出现。此时休克的发生一般比急性心肌梗死时慢。慢性心衰病人血压可能 <90 mmHg 但并未发生休克,特别是接受强烈的减轻后负荷药物时;这些人可由液体负荷过重引起心源性休克。

发病率和流行病学

急性心源性休克

急性心肌梗死后心源性休克的发病率差异很大,从5% ~19%。报道的发病率可能低于实际情况,因为有些报道将入院时处于休克状态的患者排除在外,得到报道的病例也可能代表不了全部 ST 段升高和 ST 段降低的心肌梗死患者。与 ST 段升高的患者相比,ST 段降低的患者中近一半发病心源性休克。心源性休克的发病率亦因处理的时间而异;早期识别心肌梗死的症状,早期使患者得到治疗,则可以降低心源性休克的发病率。一般情况下,仅小部分休克患者(约 10% ~15%)于入院时已有休克。在大多数患者,休克于以后 48 小时内出现。据丹麦一项多中心协作的全国性调查,59% 病例是在 48 小时内发生休克的,但还有 30% 是在心肌梗死 4 日后才出现。无 ST 段抬高病人如果发生心源性休克,发生时间常较迟,并常与再梗死有关。正如预期的那样,以前发生过心肌梗死,年龄较大,患有糖尿病,女性,以及心绞痛、卒中或外周血管疾病的既往史,均与心源性休克发病率的增高有关。但要根据这些变量来判断某具体患者是否会发生心源性休克,则不大可靠。原来就存在左心室功能障碍的患者,出现心源性休克的风险更大。严重心肌炎特别是产后心肌病患者,偶可发生心源性休克。

顽固性慢性心衰

慢性顽固性心衰的病因很多可致猝死,发生之多不亚于由此所致低排出量性心衰导致的住院和家庭治疗,甚至更多。实际上所有心衰病因(第 53 章)都能引起顽固性低排出量状态,并有充血和系统性灌注不足现象。

发病机制

急性心源性休克

一般说,心源性休克是左心室损伤达 40% 或以上的心肌梗死的结果(图 103-1)。无论是一次缺血性损伤,堵塞了一根供应大面积心肌的动脉,还是以前发生过多次心肌梗死,这两种情况造成的后果似乎没有什么区别。但是缺血性损害的发生经过(即一次

表 103-2

危险因素与心源性休克

与休克发生有关的因素	与休克死亡率增高有关的因素
年龄较大	年龄较大
患糖尿病	以前发生过心肌梗死
以前发生过心肌梗死	神志改变
女性	外周血管收缩
再梗死	基线收缩压
初始射血分数 <35%	心排血量低
远端节段的心肌并无代偿性运动功能亢进	心率快

性灾难性发作还是此前发生的一系列梗死)，可能会影响到休克的过程。一次性灾难性事件可能早期陷于休克或致猝死，而此前多次较小梗死则可能是在住院后发生休克。很多临床因素都与休克的发生或转归有关(表103-2，表103-3)。尸体解剖和血管造影检查均证明多血管疾病几乎普遍存在，尤其是涉及冠状动脉左主干和左前降支时。

广泛的心肌梗死和再梗死在心源性休克患者十分常见，也常是造成休克的原因。可能造成梗死广泛或扩张的因素很多，包括侧支血流障碍，心肌氧耗增加，以及冠状循环内第二部位的被动萎陷或血管收缩(由舒张期冠脉灌注压降低引起)。在高血压性心血管疾病和左心室肥大或主动脉瓣狭窄的患者，高血压和左心室舒张期终末压升高可能导致或加剧弥漫性心内膜下缺血。

休克病人常发生梗死扩大或再梗死，也是发生休克的常见机械性病因。与梗死发展或扩大有关的因素很多，如侧支血流障碍，心肌耗氧量增加，血栓散播或栓塞，以及舒张期由于冠状动脉灌注压低致使冠脉循环内另一部位发生被动塌陷或血管收缩等情况。高血压性心血管病和左室肥大及主动脉瓣狭窄时，低血压和左室舒张末期压力增高能引起心内膜下缺血，

表103-3

以人口学、临床、血流动力学变量以及右心导管检查资料为基础的预计30天内死亡率的记分系统

1. 查出每个预计因素的得分

年龄		休克时的平均动脉压		休克时的心率		最低心排出量		最高肺毛细血管楔压	
年	分数	mmHg	分数	bpm	分数	L/min	分数	mmHg	分数
20	0	20	20	20	5	2	42	10	31
30	11	40	38	40	11	4	13	20	0
40	22	60	35	60	16	6	0	30	24
50	33	80	17	80	22	8	7	40	26
60	44	100	19	100	27	10	13	50	25
70	56	120	25	120	33	12	20	60	24
80	67	140	32	140	38	14	27		
90	78	160	38	160	43	16	33		
100	89	180	44	180	49	18	40		

其 他 危 险 因 素

因素	分数	因素	分数
Killip级		以前出现过心肌梗死	15
Ⅰ	7	神志改变	15
Ⅱ	26	皮肤冷、湿	15
Ⅲ	25	尿少	23
Ⅳ		室间隔缺损	38

2. 计算所有预计因素得分的总和

3. 查检与不同总分相对应的风险情况

分数	30天内死亡率(%)
138	10
160	20
175	30
188	40
199	50
210	60
223	70
238	80
260	90

由Hasdai D, Holmes DR Jr, Califf RM, et al, for the GUSTO investigators. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Predictors of mortality. Am Heart J, 1999, 138: 21-31.

或使之更为加剧。可使休克加剧的其他重要因素还有贫血和氧合不良。

二尖瓣反流,室间隔缺损、或左室心肌破裂等机械性并发症占心源性休克病例的15%~25%。作为基础疾病的心肌梗死可能面积很小,但可能影响到关键的结构,如室间隔或乳头肌。死于心肌梗死的病例中,游离壁破裂占10%,而且一般与ST段升高的前壁心肌梗死有关。室间隔破裂可导致一个直接贯通的破孔或许多复杂的蛇形的通道;这样的缺损亦见于ST段升高的前壁心肌梗死。乳头肌部分或完全破裂可能导致严重的二尖瓣反流;累及后内侧乳头肌的情况与累及前外侧乳头肌的情况相比更为多见,因为前者接受血液供应的来源通常只有一个——冠状动脉后降支。心源性休克是右室心肌梗死明确的已认识清楚的并发症,右室心肌梗死均与左室后基部梗死有关。因为近端右冠状动脉堵塞,右心室泵血功能降低,右心室扩张,导致左心室前负荷降低,随之出现低血压。

顽固性慢性心衰

任何引起慢性心衰(第68章)的病变终末期,都能进入末期顽固性心衰。这些病人的关键问题是检查和评估基础病变,注意新发生的共患疾病,遵嘱用药,坚持长期治疗(表104-4)等。

临床表现和评估

心源性休克表现为组织低灌注。低血压通常定义为收缩期血压低于90 mmHg或收缩期血压与基线血压相比低30 mmHg或更多,但后一个标准包括许多事实上可能并无休克的患者或有较轻休克的患者。这些病人中,有些被称为休克前期(preshock)。休克前期的预后可能比典型休克病人好得多。可根据神志改变,发绀,少尿,以及四肢湿冷来辨认灌注不足。可能伴随有呼吸困难以及不断加重的缺血性胸痛。

急性心肌梗死刚出现时可能就有这些临床表现,但更常见的情况是:这些表现出现得更晚些,于心肌梗死后48小时才出现。也可能出现心率过速(通常是Bezold-Jarisch反射的一种表现)或心率过缓。急性心肌炎合并休克的病人,亦可以灌注不足出现,如心肌炎已发生数日至数周,则液体潴留可甚突出。顽固性心衰病人如伴有低血压和系统性灌注不足,临床表现可能即与急性心源性休克无异。

体检

体检应关注灌注不足、容积状态和休克的继发病因等方面。一般说静脉压是升高的。如果发现静脉压降低,则此种现象的原因应是血容量过低而非心源性休克;补充液体以矫正血容量过低可能改善疾病的结局(第69章)。可能伴发肺水肿(第56章),若低血压患者伴有肺水肿,此种情况有助于心源性休克的诊断。对休克由机械性并发症引起的患者,体格检查的发现可能与基础疾病的典型表现不一致。举例说,急性二尖瓣反流的患者可能无收缩期杂音,因为此时左心室压与左心房压相等(第72章);在这样的患者,应想到这种可能性,这样就能进行适当的检查(如左心室血管造影或超声心动图检查)以得出明确的诊断。在室间隔缺损的患者,胸骨左缘可能闻及收缩期杂音而无震颤。游离壁破裂的患者常出现电机械分离,出现这种情况的患者几乎都会死亡。心肌炎病人可能听到心包或胸膜心包摩擦音。

心电图

对循环性虚脱的患者,一开始就进行心电图检查是非常必要的,心源性休克患者的心电图常常是异常的。ST段升高最常见,但心源性休克时也可能并无ST段升高。考虑到冠状动脉左前降支最常累及,前壁损伤十分常见。心电图检查也能提供有关以前的心肌梗死和心律失常的信息。如果在急性心肌梗死和休克的患者,ST段升高只出现于aVR导联,这就表明左侧主冠状动脉可能累及。若怀疑患者有右室心肌梗死,则改良的右心前导联非常有助于诊断(第50章)。急性心肌炎的心电图改变常为弥漫性。快速型心律失常特别是窦性心动过速及心房颤动均常见,有些病人可能出现新的室内传导缺陷。心源性休克合并末期心衰时,心电图可能反映原有心梗的发展,室内传导缺陷,或为束支阻滞。

超声心动图

超声心动图检查用得越来越多,是一种极为重要的检查手段(图103-2),有助于诊断乳头肌破裂或室

间隔缺损之类的机械性并发症(第51章)。此外,超声心动图检查有助于评估左心室总的功能状态,包括非梗死部位的代偿性运动功能亢进状态。大面积心肌梗死所致心源性休克的患者应有严重的心壁局部运动异常。严重弥漫性心肌运动不良可能提示休克是心肌病引起的,而二尖瓣叶连枷样改变则可提示急性二尖瓣反流(第72章)。疑为破裂的病人,超声心动图能证实有心包积液发生(第74章)。超声心动图虽是一项至关重要的检查技术,但须迅速进行,特别是在急性缺血性病变时。其他检查技术最重要的是急性心肌梗死病人的紧急心导管检查(第54章),在考虑或进行超声心动检查时,也不可推迟过久。左室造影也能在心室和心瓣功能上提供极为重要的资料。

肺动脉插管

肺动脉插管虽说有一定风险,但右心血流导向插管对诊断是有帮助的(如血容量不足性休克和右室梗死时证实左室充盈压减低,意外发现巨大v波而获悉二尖瓣严重反流的存在,室间隔缺损时氧饱和梯度的存在等)。在努力稳定病情的初期,周期性楔压记录监测左心压力,有助于建立适当的充盈压。血流动力学监测在减低后负荷的积极治疗上也是极为重要的。虽然如此,肺动脉插管时间仍应尽量减少,有些病例中心静脉压与肺毛细血管楔压关系密切,只须追查中心静脉压就能窥悉肺循环状况。尿排出量也是应予监测的。

虽然神志改变和末梢血管收缩对预后都有重要提示作用,但心排出量和楔压测定对预后也有独立提示作用,从而增加对心源性休克病人死亡最大风险的评估能力。根据临床、实验室和右心插管初步检查资料,就能对急性心肌梗死时心源性休克的死亡率作出预测(表103-3)。

治疗

药物治疗

心源性休克患者的预后依然是严酷的。支持性措施,如维持足够的氧合状态和治疗心律失常,都是非常必要的,将体液容量的变化记录下来,也是极为重要的。努力使血压恢复正常,对打破进行性低血压

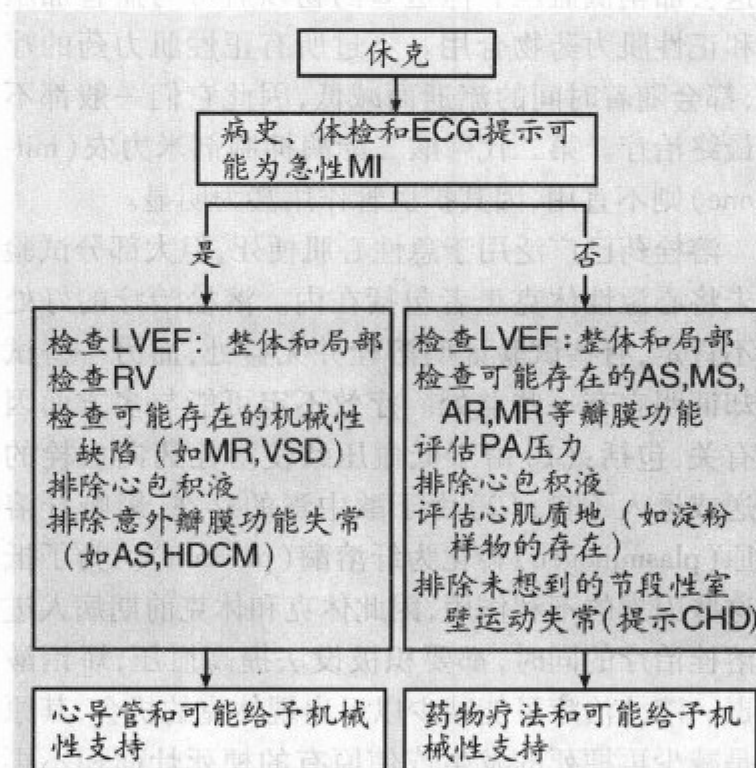


图103-2 超声心动图检查心源性休克病因的作用。AR = 主动脉瓣反流;AS = 二尖瓣狭窄;CHD = 冠心病;ECG = 心电图;HOCM = 肥厚梗阻型心肌病;LVEF = 左室射血分数;MI = 心肌梗死;MR = 二尖瓣反流;MS = 二尖瓣狭窄;PA = 肺动脉;RV = 右心室;VSD = 室间隔缺损。

伴随进一步心肌缺血的恶性循环是必不可少的。如果血流动力学监控或肺水肿的存在表明左心室压升高,那么进一步增加体液容量就不再对身体有利,还可能是有害的。如果体液容量的状态还不清楚,则应在严密监控下进行扩容。对右心室压进行监控,有助于对充盈压的评估,特别是在临床评估还不肯定时。对急性心肌梗死患者,阿司匹林和肝素也非常重要,可用作基线治疗药物。

血管加压药治疗(表102-5)可改善心脏的工作能力,但也会带来一些风险,包括加剧心律失常和增加心肌对氧的需要量(这点更为重要);但血管加压药治疗对稳定平衡非常必要。一般在开始时投以多巴胺,可以提高血压和心排血量。可将多巴酚丁胺与多巴胺合用以进一步提高心排血量,但这一般并不能进一步提高动脉血压。钙致敏剂左西孟旦(levosimendan)对低排出量性心衰,可能比多巴酚丁胺疗效更好。[1]若患者患有非常严重的低血压或其低血压对上述治疗无效,则通常投用去甲肾上腺素,此种治疗可能有效。一般说,应仔细找出能使血压达到最佳状态并维持足够心排血量的血管加压剂所需最低剂量;此时心肌对氧的需求能达到最低水平。开始时,通常不用血管舒张药,如硝酸甘油或硝普盐静脉滴注,因

为这会加剧低血压。但这些药物以后可与血管加压药和正性肌力药物合用。不过所有正性肌力药的疗效，都会随着时间的流逝而减低，因此它们一般都不是最终治疗。第二代磷酸二酯酶抑制剂米力农（milrinone）则不宜用，因其扩血管作用甚为明显。

溶栓药已广泛用于急性心肌梗死，但大部分试验并未将心源性休克患者包括在内。溶栓治疗的好处尚不肯定，有些试验证明溶栓并无益处，而另一些试验却证明它有一些益处。疗效不定可能与多方面因素有关，包括：(1)由于低血压致使溶栓药向血栓的发送或透入不良；(2)由于酸中毒的存在，影响纤溶酶原（plasminogen）转化为纤溶酶（plasmin）。为了抵消这些因素的不利作用，因此休克和休克前期病人进行溶栓治疗的同时，都要积极设法提高血压，矫治酸中毒。溶栓治疗可能减少以后出现休克的机会，其原因是减少再梗死的发生或使原有的梗死灶面积不再扩大。

其他药物疗法的目的是改变心肌的代谢，这类药物如L－卡尼汀（L-carnitine），腺苷（adenosine），葡萄糖－胰岛素－钾输注，氧化亚氮合成酶抑制剂L-NMMA等，虽然在小规模试验中收效良好，但目前没有一种仍被推荐用于临床。

机械性支持

插入主动脉内气囊泵（IABP）以实行反搏，可提高舒张期冠状动脉灌注压，降低心肌对氧的需求。虽然IABP能使急性心源性休克合并急性心肌梗死病人的血流动力学状态稳定下来，30天内和1年内的存活率都有提高。●各种经皮心肺部分转流技术（percutaneous partial cardiopulmonary bypass techniques）也能用于急性和慢性情况，但这些技术都需要特殊设备，只有专门化医疗中心才能应用。左室部分辅助器材能在保护或提高灌注的同时，减少心肌需氧量，故在抢救心肌上可能起到重要辅助作用。如一项末期心衰病人的随机试验就证明：埋藏式左室辅助器材能使存活率和生命质量提高。●有些器材可使体温降至近33℃，此举能否使结局有所改善，也正进行临床试验中。

血管再通

根据急性心肌梗死时心源性休克的非随机资料和大规模随机试验的亚群分析，推荐紧急经皮干预（PCI）疗法（第70章）。如有一项完全集中于急性心肌梗死时心源性休克的随机试验，是对起病6小时内的早期冠脉重建疗法，与先以药物和IABP稳定病情，继以迟延性冠脉重建的疗法进行比较，结果发现两组在30日死亡率的主要终点上无明显差异（早期血管重建组为46.7%，早期药物稳定组为56.0%），但6个月时死亡率重建组明显为低（分别为50.3%与63.1%，$P=0.027$），特别是75岁以下年龄组病人，受益最大。●

在临床试验和临床实践中，PCI一般还与其他辅助疗法如IABP联合应用，通常在治疗前即已置人。历史上初次PCI时只处理梗死相关动脉，除非病人为多支病，还有其他重要损害，只处理梗死相关动脉还不能改善临床情况。自冠状动脉支架（coronary stents）推出以来（第61章），已有可能对所有明显狭窄处进行处置，从而达到更完善的血管重建。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制剂（glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors）的辅助治疗可能有助，但对以后可能需要手术的病例，这些药物可能会带来出血风险增加的问题。

冠状动脉支架可使PCI的血管造影成功率增加，并使30日存活率提高。现在还不清楚更新的辅助药物和器材，在防止远端栓塞上有没有更多好处，现正就此检测中。

冠状动脉搭桥术（CABG）（第71章）的优点是能达到完全血管重建，还能为心室打孔，并以心脏麻痹法使心脏冷却，限制缺血的进展，减少心肌需氧量。但目前还没有就CABG手术与PCI或药物疗法进行比较的随机研究见到。

其他手术治疗

对机械性并发症，手术往往是唯一治疗途径。这些病人应尽量在术前使病情取得稳定（常用IABP）。室间隔缺损和严重二尖瓣反流，手术可使结局大为改观，但手术死亡率也很可观。游离壁破裂常以电机械分离（electromechanical dissociation）出现，患者几都会死亡。亚急性破裂和假室壁瘤形成罕见，但如能及时诊断，可做手术缝合或修补封闭（patch closure）。与急性心肌梗死无关的机械性病因所致休克，如腱索破裂、严重急性主动脉瓣反流等，皆需手术。有些病例（如腱索破裂时）放置IABP可使心功能大为改善，手术风险亦可减低。

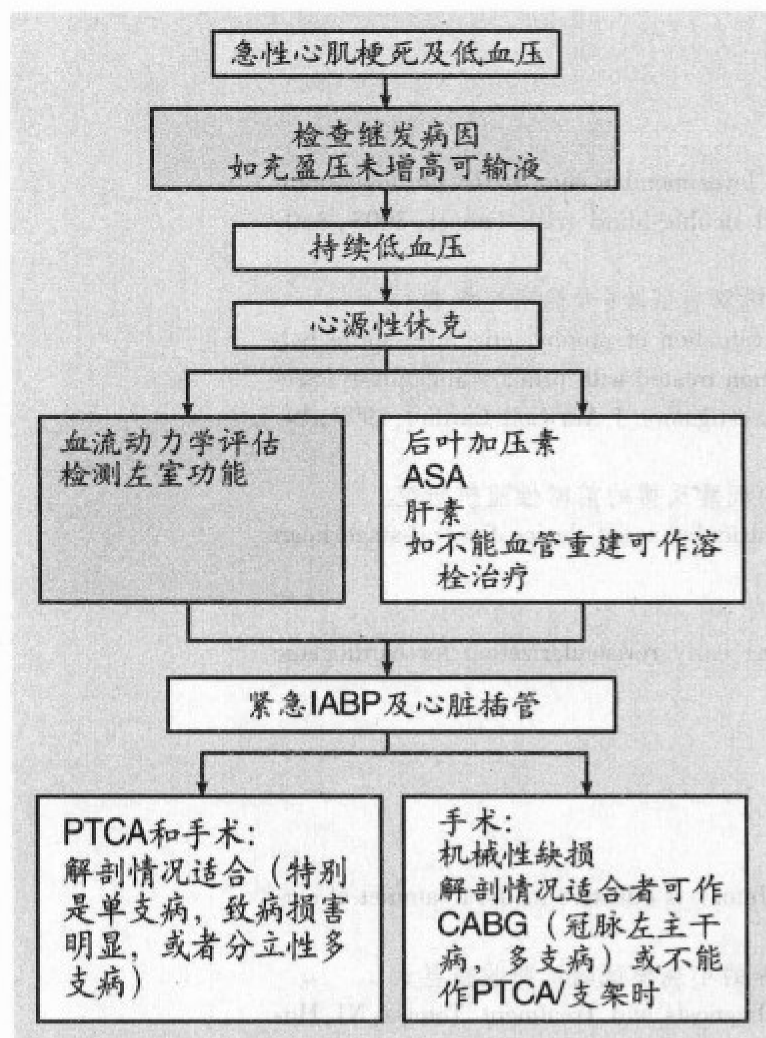


图 103-3 急性心肌梗死合并低血压的积极疗法。ASA = 阿司匹林;CABG = 冠状动脉旁路搭桥术;IABP = 主动脉内气囊泵;PTCA = 经皮腔内冠脉成形术。

当前推荐疗法

急性心肌梗死

现在有一种积极疗法似乎是最有可能使治疗结果得到改善的(图 103-3)。这种疗法要求在对休克的多种病因迅速评估的同时,通过支持疗法以改善灌注,并使左、右心室压力得到最佳调整。IABP 和右心插管有助于病情稳定和诊断。插管检查,可以发现心肌梗死和室间隔缺损(第 65 章,第 69 章)后右室氧饱和度的增高。精心选择的病例,无论以 PTCA 还是 CABG 进行血管重建,都能获得早期和延续更久的存活率,当然也存在着选择失误,它对治疗结局的影响也是必须计及的。

急性心肌病

一般支持疗法(第 56 章)是严重心衰的治疗基石。如经此处理,病人仍处于休克境地,应考虑循环支持,如 IABP 或左室或两侧心室辅助器材。有些病人的心室功能可能自动恢复,有些病人的循环支持可能要一直过渡到心脏移植(第 80 章)。特异疗法如类固醇和环孢菌素或硫唑嘌呤,对特定病人群体(如特发性巨细胞性心肌炎或结节病)可能有助,但对非特异性心肌炎(第 73 章)则否。

顽固性慢性心衰

顽固性慢性心衰的治疗,一般与急性心源性休克相似。机械和手术干预包括心脏移植(第 89 章)等,对适选病人亦有助益(第 56 章)。

预后

急性心源性休克

当前与急性心肌梗死有关的死亡中,大部分死于心源性休克。再灌注时代到来以前,心源性休克的死亡率约为 80%。在一些样本量较大的溶栓研究中,死亡率维持在 51% 至 70%。在一些经选择的休克患者系列中,实行置入主动脉内气囊泵随后进行血管再通(使用 PCI 或 CABG)的策略,此策略可将 30 日死亡率降低到 30% ~40%。存活 1 个月的患者,其前景颇佳;其中 80% ~90% 继续存活达 1 年。与未接受血管再通术的患者的存活率相比,血管再通术对存活率能产生有利的影响。

心肌炎合并休克的病人,预后不一,决定于内在病因(第 73 章)。有些病人可用机械性循环支持器材,直至自行恢复或作心脏移植。

顽固性慢性心衰

除非能由特定机械或手术干预受益,顽固性慢性心衰病人的预后都不容乐观。

A 级论证文献

❶Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomized double-blind trial. Lancet, 2003, 360: 196 – 202.
静脉注射左西孟旦治疗严重低排出量心衰与多巴酚丁胺比较的随机双盲试验(专题研究报告)。

❷Stone GW, Marsalese D, Brodie BR, et al. A prospective, randomized evaluation of prophylactic intra-aortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-Ⅱ) Trial Investigators. J Am Coll Cardiol, 1997, 29: 1459 – 1467.
以一期血管成形术治疗的高危急性心肌梗死病人,预防性主动脉内气囊反搏的前瞻性随机研究。

❸Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med, 2001, 345: 1435 – 1443.
长期用于末期心衰病人的一种左室辅助器材。

❹Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. JAMA, 2001, 285: 190 – 192.
早期血管重建治疗心源性休克的1年存活率。

推荐阅读

Cotter G, Kaluski E, Blatt A, et al. L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in the treatmnet of cardiogenic shock. Circulation, 2000, 101: 1358 – 1136.
一氧化氮合酶抑制剂 L-NMMA 治疗心源性休克的初步报告,作者等的小规模试验证明收益甚大。

Hasdai D, Berger PB, Battler A, Holmes DR (eds). Cardiogenic Shock: Diagnosis and Treatment. Totowa: NJ, Humana Press, 2002.
专著:《心源性休克的诊断和治疗》。

Hasdai D, Topel EJ, Califf RM, et al. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndrome. Lancet 2000; 345: 749 – 756.
急性冠脉综合征合并心源性休克的治疗。

Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation, 2003, 107: 279 – 284.
超声心动图对心源性休克病人早期血管重建的存活率和疗效的预测作用。死亡率与左室收缩功能及二尖瓣反流有关。

(王贤才,郑伯承,范 魁 译;曾汉英,高摄渊 校)

第 104 章

与脓毒症有关的休克

Joseph E. Parrillo

脓毒症指对严重感染的系统性应答。脓毒症患者通常表现为发热、心率过速、呼吸急促、白细胞增多以及感染局部的征象。血液或感染部位的微生物培养通常(但非绝对)阳性。当此种综合征导致低血压或多器官系统功能衰竭时,这种情况就称为**脓毒症性休克**(败血症性休克,感染性休克)(septic shock)。

发病率和流行学

自20世纪30年代以来,脓毒症和脓毒症性休克的发病率一直在上升,所有当前的证据都表明此种发病率的升高还在继续。发病率上升的原因有许多:(1)侵入性的装置(如血管内插管)使用得越来越多;(2)细胞毒性药和免疫抑制药广泛用于治疗癌症和器官移植;(3)癌症和糖尿病患者寿命延长,而这些患者很容易患上脓毒症;(4)对抗生素有抵抗力的微生物导致的感染越来越多。脓毒症性休克是重症监护病房内最常见的死因,近来的人口统计资料提示美国每年发生脓毒症及脓毒症性休克750 000例,由此所致死亡数已与急性心肌梗死(215 000例或所有死亡的9.3%)相当。由于老人更易发生脓毒症和脓毒症性休克,因此今后几十年里还会大量增加。目前住院病人用于本病的费用估计每年约170亿美元。

病原学

革兰阴性和革兰阳性微生物以及真菌均能引起脓毒症和脓毒症性休克。某些病毒和立克次体也可能导致类似的综合征。与革兰阳性微生物相比,革兰阴性微生物看来更可能引起脓毒症性休克。培养阳性的革兰阴性菌血症在近50%的感染中导致休克,而革兰阳性菌血症在约25%的感染中引起休克。

任何感染部位都能导致脓毒症和脓毒症性休克。经常发生脓毒症的疾病为肾盂肾炎(第344章)、肺炎(第92章)、腹膜炎(第146章)、胆管炎(第158章)、蜂窝组织炎、脑膜炎(第312章)和任何部位的脓肿形成。这些感染中许多是院内感染,发生于因其他疾病而住院的患者身上。在宿主防御能力正常的患者,大多数情况下身体上的感染部位容易找到。但在中性粒细胞缺乏的患者中,只有不足50%的脓毒症患者身上能找到感染病灶,其原因可能是患者的血液循环中中性粒细胞数量不足,皮肤或肠道上的小感染病灶临床表现虽并不明显,病原体却可侵入血流(第298章)。

定义

人们在早期鉴定脓毒症患者方面已作出很多努力,在这个时期进行治疗看来效果最大。脓毒症的各种定义都将对感染的全身性应答(发热、心率过速、呼吸急促和白细胞增多)与器官系统功能障碍(心血管系统、呼吸系统、肾脏、肝脏、中枢神经系统、血液系统功能障碍和代谢异常)的证据结合起来。最新的定义(表104-1)使用了系统性炎症性应答综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)这一术语,以强调脓毒症是身体炎症性应答的一个例子,身体炎症性应答不仅可由感染引起,也可由非感染性的疾患,如创伤和胰腺炎引起。

脓毒症是严重的疾病,器官功能障碍,低灌注(乳酸性酸中毒、尿过少、精神状态改变),或低血压(脓毒症性休克)的出现就说明预后极差。脓毒症性休克的定义为脓毒症导致的低血压,尽管补充了足够的液体但血压仍不能恢复正常,同时伴有低灌注异常

或器官功能障碍。在临床实践中,许多具有这些症状和体征的患者正在接受血管加压药和(或)影响收缩力的药物,虽然表现出低灌注异常或器官功能障碍却不再表现低血压,但这些患者仍被认为处于脓毒症性休克状态。

发病机制

微生物在感染灶中繁殖;它们可能侵入血流,导致阳性的血培养;可在局部生长并释出其结构组分,如葡萄球菌可释出壁酸,革兰阴性细菌释出内毒素,一些微生物还合成并释出外毒素(如中毒性休克综合征毒素-1,TSST-1)(图 104-1)。在这些由微生物产生的物质刺激下,宿主的血浆蛋白质前体或细胞(单核细胞-巨噬细胞、内皮细胞、中性粒细胞及其他细胞)释出大量宿主衍生的内源性介质。

表 104-1

脓毒症的定义

感染:一种微生物现象,特征为对微生物存在的炎症性应答或这些微生物侵入正常状态下无微生物的宿主组织
菌血症:有生命的细菌出现于血液内的现象
系统性炎症性应答综合征:对多种严重的临床损害的系统性炎症性应答。此种应答表现为两种或多种以下的情况:
体温 >38℃或 <36℃
心率 >90 次/分
呼吸率 >20 次/分或 $PaCO_2$ <32 mmHg(<4.3 kPa)
白细胞计数 >12 000 个细胞/mm^3, <4000 个细胞/mm^3,或未成熟细胞(杆状核型) >10%
脓毒症:对感染的系统性应答。此种系统性应答表现为两种或多种下述的情况(感染导致的结果):
体温 >38℃或 <36℃
心率 >90 次/分
呼吸率 >20 次/分或 $PaCO_2$ <32 mmHg(<4.3 kPa)
白细胞计数 >12 000 个细胞/mm^3, <4000 个细胞/mm^3,或未成熟细胞(杆状核型) >10%
严重的脓毒症:伴器官功能障碍、低灌注或低血压的脓毒症。低灌注和灌注异常可包括(但不仅限于)乳酸性酸中毒、尿过少或急性精神状态改变
脓毒症性休克:脓毒症伴有低血压(尽管补充了足够的液体)和灌注异常——可包括(但不仅仅限于)乳酸性酸中毒、尿过少或急性精神状态改变。用了影响收缩力的药物或血管加压药的患者在测出灌注异常时血压可能并不低
低血压:收缩压 <90 mmHg 或无其他低血压原因存在时收缩压降低 >40 mmHg。
多器官系统功能衰竭:出现于急性病患者的器官,功能改变到不给予干预则内稳态不能维持。

仿 American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med,1992,20:846-874.

内源性介质能对脉管系统和器官系统产生深刻的生理学效应。这些介质的释放量小时,能导致有利的效应,如调节免疫功能,杀灭细菌,将细菌产物解毒等。可是,应答强度过大却可以导致有害效应。这样的有害效应中有些起源于这些介质对终末器官的直接损害。可是,一部分器官功能障碍的原因可能是介质导致脉管系统的异常,结果全身或局部血流出现异常。虽然在导致脓毒症方面某些介质无疑比另一些介质更为重要,但有十多种由微生物或器官衍生的介质会相互作用、促进或抑制,它们在脓毒症性休克的发病机制中起关键作用。

患继发于脓毒症的低血压并收入重症监护病房的患者中,约 40% ~70% 存活;另外 30% ~60% 的患者发展为难治性低血压或多器官系统衰竭,并死于进行性脓毒症休克。在病程的早期及整个病期中对这些患者进行心血管系统功能评价,结果揭示系统性血管阻力是降低的,心排血量增加——这些即是对脓毒症作出的高动力状态应答。尽管心排血量增加,心脏的功能表现却是异常的,心室射血分数降低,心室扩张。约 10% 患者心脏功能进行性地降低,导致心排血量异常。在未能存活的患者,器官系统功能障碍发展为多器官系统功能障碍,表现为进一步的心肌功能障碍、成人呼吸窘迫综合征(ARDS;第 99 章)、急性肾衰竭(第 116 章)、肝功能衰竭(第 157 章)以及弥散性血管内凝血(DIC;第 179 章)。进行性的低血压或一个或多个器官系统功能完全衰竭可导致死亡。

微生物产生的介质

许多分子能启动导致脓毒症性休克的途径。某些微生物能合成并释放会激活该级联反应的外毒素(exotoxins)。实例包括铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)产生的毒素 A 和葡萄球菌产生的TSST-1。更常见的情况是微生物的结构组分启动了这种级联反应。白色念珠菌(*Candida albicans*)的多糖表面、葡萄球菌的壁酸抗原、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)的多糖荚膜,都能启动脓毒症途径。

可是,内毒素(endotoxins)是脓毒症性休克发病级联启动者的经典例子。内毒素是与革兰阴性微生物细胞膜有关的特别的脂多糖(LPS)。内毒素分子由

3部分构成:一个外核,含一系列寡糖,在抗原性和结构上差异很大;一个内核,在常见的革兰阴性细菌之间内核的结构非常相似;一个核心脂质A,在各细菌种类间高度保守。内毒素之所有毒性,很大程度上与核心脂质A有关。核心脂质A一直是人们兴趣的中心,研究者试图合成无活性的类似物或研制其抑制物

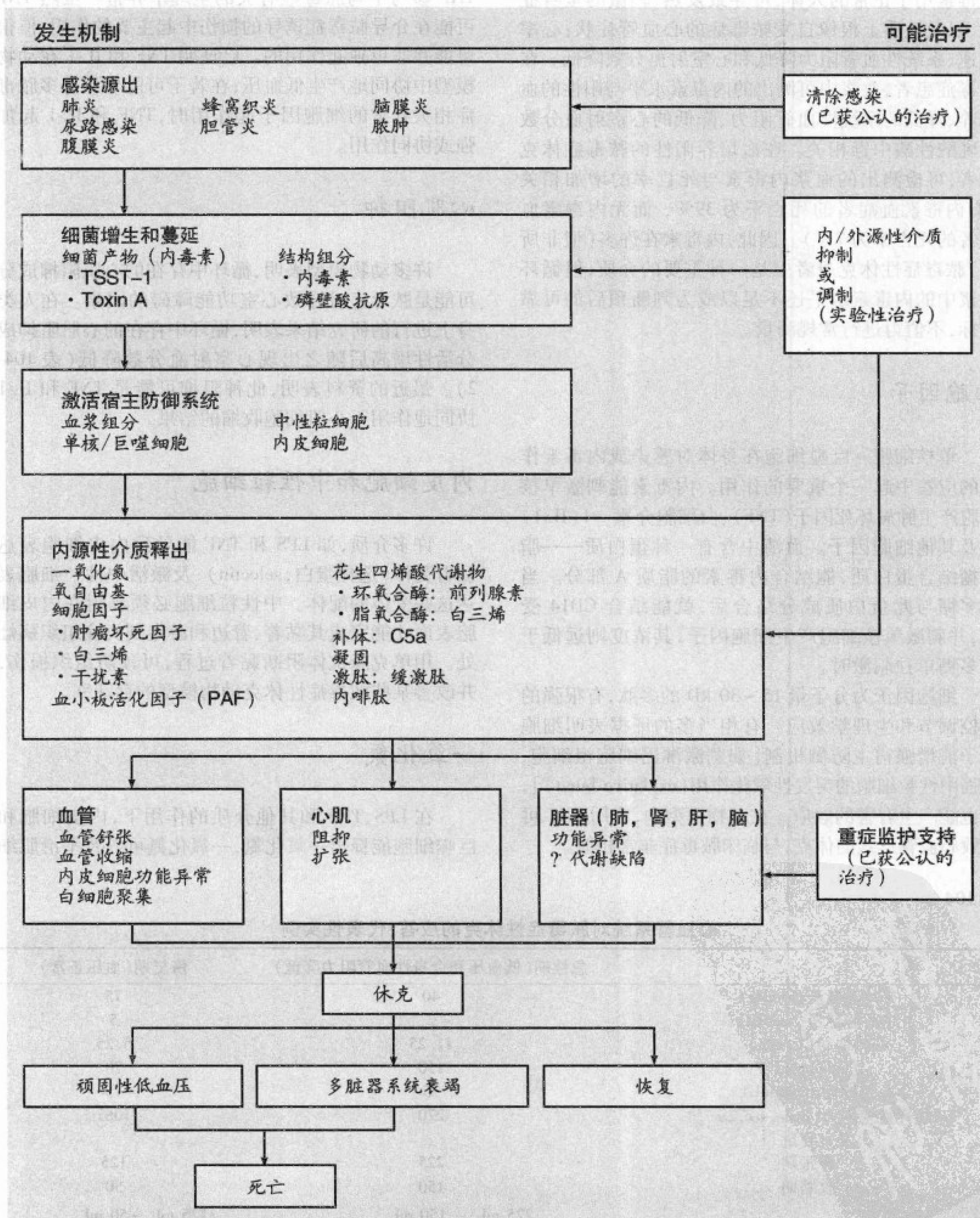


图104-1 脓毒症及脓毒症性休克的发生机制和可能采用的治疗对策。TSST-1 = 中毒性休克综合征毒素 - 1

以对脓毒症进行干预。

将内毒素用于多种动物,可导致与人类的脓毒症性休克非常相似的心血管应答。将极小剂量的纯化内毒素用于正常的人体,可导致发热、轻微的全身症状,以及性质上很像自发脓毒症的心血管症状:心率过速、系统性血管阻力降低和心室射血分数降低。在脓毒症患者,血浆中可测出的内毒素水平与阳性的血培养、降低的系统性血管阻力、降低的心室射血分数和乳酸性酸中毒相关。在血培养阳性的脓毒症休克患者,可检测出的血浆内毒素与死亡率的增加相关(有内毒素血症者的死亡率为39%,而无内毒素血症者的死亡率为7%)。因此,内毒素在许多(但非所有)脓毒症性休克患者中是一种重要的介质;但循环血浆中的内毒素水平还不足以成为判断预后的可靠指标,不值得进行常规测量。

细胞因子

单核细胞-巨噬细胞在身体对感染或内毒素作出的应答中起一个重要的作用。内毒素能刺激单核细胞产生肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-1(IL-1)以及其他细胞因子。血清中含有一种蛋白质——脂多糖结合蛋白质,能结合内毒素的脂质A部分。当脂多糖与此蛋白质成分络合后,就能结合CD14受体,并刺激单核细胞产生细胞因子,其浓度则远低于脂多糖单独刺激时。

细胞因子为分子量15~30 kD的多肽,有很强的免疫调节和生理学效应。有相当多的证据表明细胞因子能增强宿主防御机制[如刺激淋巴细胞祖细胞、增强中性粒细胞的突发性氧化作用(oxidative burst)],但也能产生有害的效应。在动物模型中,应用TNF可导致心血管形式的休克,与临床脓毒症非常相似。实验已表明抗-TNF抗体能预防动物模型中内毒素和活微生物导致的休克和死亡。在生物模型中,TNF能导致血管扩张和心肌细胞阻抑(depression),这表明TNF参与了与脓毒症有关的生理学异常。虽然TNF可能在介导脓毒症诱导的损伤中起主要的作用,但很可能并非单独起作用的。已证明TNF和IL-1在动物模型中协同地产生低血压;在若干可能导致许多脓毒症相关异常的细胞因子起作用时,TNF和IL-1起加强或协同作用。

心肌阻抑

许多动物模型表明,循环中存在的心肌阻抑成分可能是脓毒症时导致心室功能障碍的因素。在人类身上进行的研究结果表明,循环中存在的心肌阻抑成分活性增高后随之出现心室射血分数降低(表104-2)。最近的资料表明,此种阻抑可能是TNF和IL-1协同地作用于心肌细胞收缩的结果。

内皮细胞和中性粒细胞

许多介质,如LPS和TNF能导致内皮细胞表达黏着受体(选择蛋白,selectin),及激活中性粒细胞表达这些受体的配体。中性粒细胞必须黏附在内皮细胞表面才能完成其黏着、着边和游走到炎症组织病灶处。用单克隆抗体阻断黏着过程,可预防组织损伤,并改善某些脓毒症性休克动物模型的存活率。

一氧化氮

在LPS、TNF和其他介质的作用下,内皮细胞和巨噬细胞能释出一氧化氮,一氧化氮可导致平滑肌细

表104-2

心血管系统对脓毒症性休克的应答:代表性实例

	急性期(低血压和全身性血管阻力降低)	恢复期(血压正常)
平均动脉压(mmHg)	40	75
中心静脉压(mmHg)	2	5
心排血量(L/min)	11.25	5.25
心率(bpm)	150	70
心每搏输出量(mL)	75	75
系统性血管阻力(dyne. sec. cm^{-5})	270	1067
左室容量		
舒张期	225	125
收缩期	150	50
射血分数(%)	$\frac{225\ mL - 150\ mL}{150\ mL} = 33\%$	$\frac{125\ mL - 50\ mL}{50\ mL} = 60\%$

胞松弛和血管扩张。给内毒素休克的动物使用一氧化氮素合酶竞争性抑制剂可抑制一氧化氮素的生成,结果血压升高;这表明脓毒症相关低血压的部分原因是一氧化氮素生成过多。虽然抑制一氧化氮素可使血压恢复,但此种抑制有可能降低组织血流量。

补体,激肽和凝血系统

内毒素可激活补体级联,通常通过旁路途径,结果导致过敏毒素 C3a 和 C5a 的释放,这些过敏毒素可诱导血管扩张,增加血管通透性,血小板聚集,以及中性粒细胞活化和聚集。这些由补体衍生的介质可能是与脓毒症性休克相关的微血管异常的部分原因。内毒素也可以通过激活因子Ⅻ(Hageman 因子)、激肽释放酶、激肽原,从而导致缓激肽的释放。缓激肽是一种强有力的血管扩张剂和降压因子。因子Ⅻ被 LPS 激活后也可导致内源性和(通过巨噬细胞和内皮细胞释放组织因子)外源性凝血途径的激活,这样可能会导致凝血因子的消耗和 DIC。TNF 能激活外源性途径,并可能导致这些凝血异常。近期临床试验已证实:严重脓毒症患者以活化蛋白(activated protein)治疗,可使存活率增高,活化蛋白是一种抗凝剂,可能对脓毒症时的凝血和炎症过程起到良好的调制作用。

花生四烯酸代谢

已知花生四烯酸的不同代谢产物能导致血管扩张(前列环素类)、血管收缩(血栓烷类)、血小板聚集或嗜中性粒细胞激活。在实验动物已证明,环加氧酶或血栓烷的抑制可保护动物避免内毒素休克。脓毒症患者体内,血栓烷 B_2(TBX_2)和 6 - 酮前列腺素 F_{1a}(6-ketoprostaglandin F_{1a},前列环素代谢的最终产物)的水平升高。许多细胞因子能促使内皮细胞和白细胞释放这些花生四烯酸代谢产物。血管扩张是脓毒症性休克的特征,血管扩张除了与一氧化氮有关外,在一定程度上亦与某些花生四烯酸产物有关。

阿片样肽

在某些内毒素攻击动物模型中,使用内源性阿片肽(如纳洛酮)能将低血压逆转。内源性阿片样物质在临床脓毒症性休克中的作用未详。

心血管功能障碍

经典的休克定义是组织灌注不足导致细胞功能障碍,若此种情况持续过久可导致死亡。在描述由心排血量下降和组织灌注不良所致的血容量减少性休克、心源性休克和血管阻塞机制所致的休克时此定义是胜任的(第 102 章)。在这些类型的休克中,系统性血管阻力升高,作为一种代偿机制以维持血压;而肺动脉的氧合则降低,这反映了低灌注的外周组织增加了从红细胞吸取更多的氧。

可是,脓毒症导致的休克却复杂得多。脓毒症发病时常伴有低血压,其原因是血浆漏入(毛细血管渗漏)血管内间隙以及动脉和静脉血管扩张。积极地补充循环血量以矫正血容量减少,其结果是全身血管阻力降低,心排血量增加或正常,心率加速,以及肺动脉血氧含量升高——这就是高动力状态。这种血液动力学状态称为**分布性休克**(distributive shock;第 102 章),这说明一个问题:据推测全身血流分布失常,导致含氧量高的血液回流到心脏右侧。在血容量得到恢复之前,脓毒症性休克患者可能既表现血容量过低性休克的症状、体征,又表现分布性休克的症状、体征,也就是说,脓毒症性休克是一种混合型的休克。

尽管脓毒症性休克患者的血容量得到补充,其心室功能依然是异常的,这表现于心室射血量和心搏作业量降低,以及舒张期末和收缩期末容积增高。在存活的患者,这些心血管功能异常是可逆的,于脓毒症性休克后 5 ~ 10 天恢复正常。某些血流动力学形式能预示预后。在发病的早期,心率较低就预示着患者能够存活,原因可能是心率较低反映了疾病情况并非特别严重。对患者进行的连续血流动力学测量,证明心脏指数和心率过速于 24 小时内恢复正常这样的变化与存活有关,而持续的高动力状态则意味着患者难以存活。

血管功能障碍是脓毒症性休克最突出的生理学和病理学发现之一。患者通常表现出系统性血管阻力的全面降低,这反映出分布广泛的系统性血管扩张,可是某些局部性的血管床却是收缩的。体循环中氧的提取减少,这表明氧并非送到细胞或未被细胞所利用。有一个假说认为:血管功能异常(血管扩张、血管收缩、白细胞聚集和内皮细胞功能障碍,其原因即前文总结的各种介质间复杂的相互作用)可导致组织灌注降低。第二个假说认为:直接由介质导致的

细胞代谢异常可导致氧摄取的不足。脓毒症发病机制中的一个关键问题是：微血管调节障碍所致的灌注减少是脓毒症所致器官功能衰竭的主要原因，抑或仅仅是一个有关的事件。

要判断血管灌注在脓毒症性休克中是否一个重要的因素，还有一个办法，那就是评价氧运输和氧消耗之间的关系。在心源性休克或血容量减少性休克的患者，当明白无误地出现组织低灌注时，氧运送的增加会导致氧消耗的增加，直至低灌注状态得到逆转，氧消耗达到稳定水平。一些研究者曾认为，脓毒症性休克（特别是伴有 ARDS 者）的特征是病理性的氧运送－消耗关系，此时氧的运送量增加，伴随着耗氧量的继续增加（而非达到稳定状态），这表明存在着一种灌注异常状态，使氧的运送增加，超过正常水平，就可以克服这种灌注异常。但对这种观察存在争议，动物实验已得出相互矛盾的结果。虽然一些早期的临床研究报道说增加氧的运送可改善转归，但随后规模更大的临床研究将常规的策略与新的策略（设计来增加氧运送机制达到超过正常的水平）作过比较，结果未能证明使氧运送量超过正常水平的策略有利于提高存活率。某些研究表明，对病情极为严重的外科患者用超过正常的氧运送进行预处理，可能带来一些好处，但还需要进一步的研究解决这些有争议的研究结果。近期研究发现：脓毒症病人早期以输液、输血和正性肌力药进行积极而目标明确的治疗，可使住院期间存活率增高。这项研究也使输氧对严重脓毒症的重要作用得到证明。

临床表现和诊断评价

脓毒症和脓毒症性休克产生 3 类临床表现（图 104-2）。第一，患者通常表现出原发感染病灶的症状、体征。若该原发病灶是肺炎，则患者通常会有咳

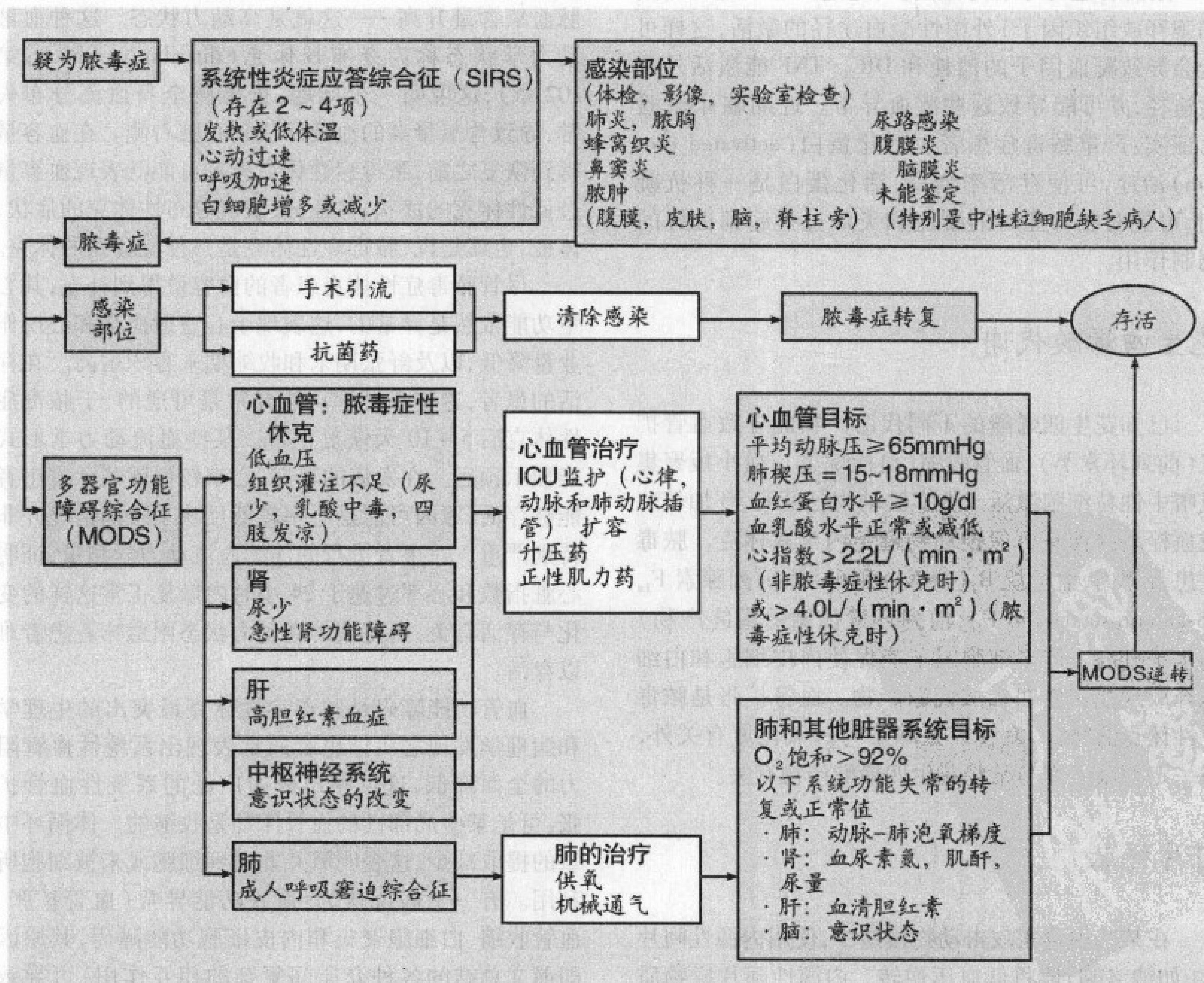


图 104-2 脓毒症和脓毒症性休克的诊疗步骤。

嗽、呼吸困难和多痰(第92章);若泌尿道感染是原发感染则患者会表现胁腹疼痛和排尿困难(第344章)。详细询问病史和进行体格检查,有针对性地进行影像学检查和实验室检查,在大部分患者都能揭示出可能的感染病灶。可是在年老、体弱和免疫减弱的患者身上,可能见不到惯常的局部化的临床征象(第298章)。在某些患者,尤其是严重的中性粒细胞减少症的患者,可能找不到原发病灶。第二,患者通常表现出一种或多种系统性炎症性应答的征象。发热是最具特征性的,常伴有寒战。相当比例的患者(或许是15%)体温过低(<36.5℃或97.6℉)或正常,特别是那些年老、体弱或免疫减弱者。年老的脓毒症患者,可能仅表现出呼吸急促所致的呼吸性酸中毒和精神状态改变。第三,脓毒症患者可能表现出休克的证据,如低血压、乳酸性酸中毒以及进行性的器官功能障碍。许多器官都可能表现出特征性的功能障碍。

将患者的血液进行培养或从可疑的感染部位取材培养,若培养出病原微生物,则脓毒症可以确诊。有脓毒症临床表现的患者,血培养的阳性率仅40%~60%,其原因可能为:菌血症是间歇性的,而且多数患者就诊前已用过抗生素。从脓肿、积脓或其他通常无菌的部位获得的革兰染色结果,能提供极有价值的早期诊断信息。

治疗

脓毒症性休克可沿着发病机制的顺序在3点上进行有效的治疗。第一,感染部位能通过抗微生物药和(或)手术引流而消除。第二,心血管系统、呼吸系统和其他器官系统生理的严重紊乱可在重症监护病房得到逆转。第三,脓毒症的毒性介质可以抑制或调节。

抗微生物治疗

继发于脓毒症的休克是一种严重的疾病,必须积极治疗。如果高度怀疑脓毒症性休克的诊断,则应迅速进行血液培养(通常3次)和有关体液和渗出液的培养。多项大规模的回顾性研究已提供了令人信服的证据,表明早期应用适当的抗微生物药(亦即体外实验表明病原体对选定的抗生素方案敏感)可显著改善患者的存活率。一旦分离出脓毒症的病原体,抗微生物谱的范围就可以缩小。

应选择既抗革兰阳性微生物又抗革兰阴性微生物的广谱药物。一般说,药物应静脉注射,应使用推荐的最大剂量,杀菌药优于抑菌药。应知道某特定部位最容易受到什么微生物的感染,知道当地的医疗机构中细菌的敏感性和耐药性如何,这些知识非常重要,有助于开始抗微生物治疗时选择最合适的药物。许多医生在治疗患革兰阴性微生物所致肺炎的中性粒细胞减少的患者时喜欢使用至少两种有效的抗微生物药,在治疗严重的肠球菌感染(第308章)时喜欢用两种药物的协同组合方案。腹腔内感染、吸入性肺炎和脓肿的病原体很可能是厌氧微生物。血管内插管感染常为抗二甲氧苯青霉素的葡萄球菌感染,需用万古霉素治疗。在多至1/3的患者,尤其是中性粒细胞减少的患者,找不到致病微生物或致病源。这样的患者要求对革兰阳性、革兰阴性和厌氧微生物均有效的广谱药物治疗方案,如:(1)万古霉素,庆大霉素和甲硝唑;或(2)头孢他定和庆大霉素。对那些中性粒细胞减少、免疫减弱的患者或抗菌治疗方案无效的患者应考虑是否需要早期使用两性霉素B进行抗真菌治疗。

对休克的治疗

在重症监护病房广泛建立以前,革兰阴性菌菌血症休克的死亡率高于90%。现在,约50%革兰阴性菌血症休克的患者得以存活,这在很大程度上得益于重症监护病房内的治疗。在重症监护病房内,心率、血压、心脏功能、氧的运送以及代谢紊乱都能得到监控,这些方面的异常都能得到矫正。足够的氧合和通气支持是治疗的关键目标,此目标能通过补充氧气,如果必需的话,还可以通过机械通气和呼气终正压(PEEP)通气来实现。虽然还没有前瞻性的试验评价过用和不用重症监护病房支持的转归,但两项回顾性研究已报道说,当脓毒症休克患者接受了重症监护人员提供的积极的血流动力学支持后死亡率显著降低。用狗为实验动物进行过有对照的前瞻性试验,以观察重症监护病房支持的效果,结果表明只有在那些既接受抗生素治疗又接受新血管支持的狗中,存活率得到提高。

输入1~2L液体以补充容量后仍处于低血压状态的脓毒症休克患者,应接受动脉插管或肺动脉插管,从而得以连续观察血压、心室充盈压、心排血量和氧运送情况。在刚开始评估液体状态及对液体状态进行滴定检查时肺动脉插管特别有用,但当患者的血

流动力状态已经稳定无需在肺动脉内留置插管时就应尽快将其拔出。开始时应强调使平均血压恢复到65 mmHg以上。应积极使用血液(非心脏病人血红蛋白<7 g/100 mL,缺血性心脏病人<10 g/100 mL时),胶体液(当血清白蛋白低于2 g/100 mL时),或晶体液(用于所有其他患者)补充容量以将肺动脉平均楔压升至15~18 mmHg。若低血压状态持续不变,应投用多巴胺[先用小剂量,以后必要时用较大的剂量,可用到20 μg/(kg·min)]。对多巴胺无应答的患者,应注入去甲肾上腺素以使平均血压升至65mm Hg以上。需大量应用去甲肾上腺素的病人,同时给予小量多巴胺以增加肾血流,可能有好处,但后面这点现仍有争议。

血压一旦上升到差强人意,就应将注意力转移到心排血量和氧运送情况上。使氧运送和氧消耗达到很高的水平,这样做的意义还有争论。虽然如此,大部分研究者还是喜欢使用正性肌力药的支持疗法(必要时使用多巴酚丁胺)以弥补脓毒症所致的心肌阻抑并使心脏指数维持在正常范围的高限[高于4.0 L/(min·m^2)]。对乳酸、尿排出量和器官功能进行连续的测量,对判断患者的预后很有帮助。近来对严重脓毒症和脓毒症性休克的临床研究发现:患者进入ICU前,在急诊室就进行6小时的输液、输血和正性肌力药的早期积极复苏(目标导向治疗),可使住院期间死亡率大为减少。●该研究以动脉和中心静脉插管监测血压和心室充盈压,引导治疗,因而能大胆实施输液、输血以及后叶加压素、正性肌力药和扩血管的治疗方案。作者等的资料充分说明:以目标为导向的积极治疗,使氧的供需得到平衡,可使灌注得到改善,脏器功能更好地恢复,存活率随之提高。以上情况如被证实,就能说明早期实施积极的血流动力学和灌注支持对严重脓毒症的重要性。

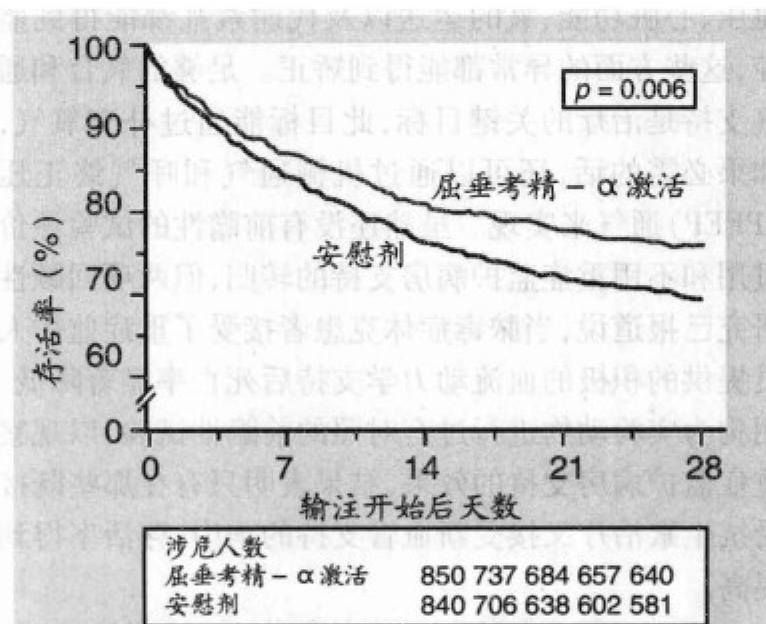


图104-3 Kaplan-Meier存活率曲线证明活化蛋白C治疗可使脓毒症性休克病人的存活率提高。(仿Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med, 2001,344:699-709.)

介质抑制剂

脓毒症性休克的发生机制很复杂,各种因素相互作用的影响很大,很多情况实际上是机体对脓毒症作出的适当代偿反应,因此是对人有利的。根据抑制情况,介质拮抗剂可能产生有利也可能产生有害效应。近来以重组活化蛋白C(activated protein C,APC;屈垂考精,drotrecogin)进行试验,这是凝血和炎症性级联反应中的调制剂,结果发现能使存活率提高(图104-3),但应用APC后发生出血的也较多,因此不能用于手术后病人。APC是已证明能使脓毒症病人存活率提高的第一种生物调制剂(biologic modulatory agent)。●多数专家都主张:严重脓毒症患者如无禁忌证,都应建议用药[屈垂考精-α 24 μg/(kg·h),静脉注射共96小时]。还有很多炎症及凝血级联反应的调制剂或抑制剂也在开发和试验中。

大剂量皮质类固醇能抑制介质释出,在某些内毒素血症动物模型中,能使存活率提高。但是上世纪80年代的3项前瞻性随机对照试验令人信服地证明:皮质类固醇不能使人类脓毒症性休克的存活率得到改善。但近来的两项较小试验提示:补偿量氢化可的松(hydrocortisone),对升压治疗无效的脓毒症性休克病人,可能起到改善转归的作用。●另一项临床研究,是对肾上腺功能相对障碍(表现为ACTH激发下氢化可的松释出回应不足)的脓毒症性休克病人应用氢化可的松,发现此举可使肾上腺储备低下的病人存活率提高。●可见对某些类别的脓毒症病人,皮质类固醇可能收效良好,但如何更好地确定这样类别的病人,尚须深入研究。

另一治疗方法是抑制内毒素。但临床试用抗内毒素抗体,发现对病人转归并无改善。近来试用以脂类特别是高密度脂蛋白结合的内毒素,已证明对脓毒症的动物模型有效。因此这些内毒素结合脂类的前景很被看好,现正进行临床试验中。

TNF单克隆抗体、TNF受体阻断剂、IL-1受体拮抗剂、缓激肽拮抗剂和血小板活化因子抑制剂等,也都作过临床试验和评估,都未发现对脓毒症有何功效。还有几种介质抑制剂,包括一种非选择性一氧化

氮合酶抑制剂(N－甲基精氨酸)和一种特异性TNF受体拮抗剂,实际上是使死亡率增加,可能是由于这些介质抑制剂对炎症级联反应中的某些有利效应的影响。

A级论证文献

❶Rivers E, Nguven B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatmemt of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 2001, 345:1368－1377.
脓毒症和脓毒症性休克病人早期有明确目标引导的治疗方法。

❷Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med, 2001, 344:699－709.
重组人类活化蛋白C对严重脓毒症的疗效和安全性。

❸Bollaert PE, Charpentier C, Lery B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysioligic doses of hydrocortisone. Crit Care Med, 1998, 26:645－650.
超生理量氢化可的松对晚期脓毒症性休克的转复作用。

❹Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA, 2002, 288:862－871.
小剂量氢化可的松和氟氢可的松治疗对脓毒症性休克病人死亡率的影响。

推荐阅读

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med, 2003, 348:138－150.
脓毒症的病理生理和治疗。对有关新进展包括新的和潜在疗法都有论述。

Mackenzin IM. The hemodynamics of human septic shock. Anaesthesia, 2001, 56:130－144.
有关人类脓毒症性休克血流动力学的简要评述。

Manns BJ, Lee H, Doig CJ, et al. An economic evaluation of activated protein C teratment for severe sepsis. N Engl J Med, 2002, 347:993－1000.
活化蛋白C治疗严重脓毒症的经济评估,作者认为如用于尚有相当预期寿命的高危病人,还是物有所值的。

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med, 2003, 348:1546－1554.
作者等分析美国1979—2000年间脓毒症流行病学,发现脓毒症和与脓毒症有关的死亡人数虽在增加,但脓毒症患者中的死亡率则是减低的。

(王贤才,郑伯承,范 鲅 译;曾汉英,高摄渊 校)

第 105 章

热和冷所致疾病

Ernest Yoder

体温稳态

人是恒温动物,依靠高度完整的神经内分泌系统维持其热稳态。人体产热和散热之间必须取得平衡,以预防体温过高或过低。因此正常情况下,体温维持在36.5℃ ±0.7℃(97.7℉ ±1.3℉)的范围内。身体与环境之间有一个温度梯度,体热主要依靠此温度梯度放散到周围环境,散热的机制是辐射、传导、对流和蒸发。

来自外周和中枢感受器的信息由下丘脑整合,接着下丘脑改变自主神经张力和内分泌功能以维持稳定的体温。由意志支配的应答在预防体温过高或过低方面也非常重要,这包括移动到较凉爽或较温暖的环境中去,脱去或添加衣服,减少或增加活动量,以及减少或增加暴露在外的皮肤面积等。

体温过高综合征

体核温度高于37.2℃即为体温过高。热损伤综合征可导致体温高于40℃(104℉)(表105-1)。到体温高于41℃时,酶会变性,线粒体功能失调,细胞膜变得不稳定,氧依赖代谢途径受到破坏。多系统功能衰竭经常伴随着热损伤综合征而发生,其发病率和死亡率明显与此相关。伴有多系统功能衰竭的热损伤综合征患者,通常需要收入重症监护病房。

主要肌群的痛性痉挛是**热痉挛**(heat cramps,中暑性热痉挛)和**热搐搦**(heat tetany)的特征性症状。热痉挛一般见于尚未适应水土的年轻运动员或在炎热的气候中劳动量太大的工人,其发生与钠、氯和水丢失过多有关。除了肌肉痛性痉挛外,患者的主诉还包括恶心、呕吐和疲倦,症状一般在激烈活动停止后数小时出现。

热衰竭(heat exhaustion,中暑虚脱)是运动员最常见的热损伤综合征,是严重脱水和电解质丢失的结果,在其发生之前先出现热痉挛。在年轻人中,热衰竭通常见于这种情况:对环境尚未适应即在炎热的环境中进行了激烈活动。在年老的人群中,热衰竭通常见于正常的代偿机制出现障碍,身体未能对炎热的环境作出足够的心血管应答时。患者通常主诉痛性痉挛、头痛、疲倦和呕吐。患者显得无精打采,皮肤苍白,大汗淋漓。其他临床表现包括直立性低血压、体核温度37.5℃ ~39℃(99.5℉ ~102.2℉),精神状态改变,共济失调和全身虚弱。

中暑(heatstroke)可分为劳力型和非劳力型,是热

表 105-1

体温过高的诱因

患者因素	药物
不适应水土	苯丙胺
脱水	抗胆碱能药
未经充分训练就进行运动	抗抑郁药
发热或感染	抗组织胺药
皮肤或汗腺病	抗 Parkinson 病药
疲倦或精疲力竭	巴比妥酸盐
穿衣过多	β 受体阻断药
高龄	丁酰苯
在楼房的高层生活或工作	利尿药
医疗情况	乙醇
酒精中毒	致幻药
神经系统损害或事件	吩噻嗪类
心血管疾病	**环境因素**
肥胖或体重指数高	周围温度过高
糖尿病	湿度过大
甲状腺毒症	无风
高血钾症	
慢性阻塞性肺病	
精神疾患	

表 105-2

体温过高和体温过低状态的初步诊断检查

心电图(ECG)
胸部X线片
全血细胞计数(CBC)和分类
血小板计数
尿液分析

血清检查

乳酸脱氢酶
转氨酶
碱性磷酸酶
胆红素
肌酸激酶
血尿素氮
肌酸酐
磷酸盐
钙
葡萄糖
电解质
尿酸
乳酸*
皮质醇*
促甲状腺激素(TSH), T_3, T_4*
凝血酶原时间(PT)和部分凝血酶原激酶时间(PTT)
纤维蛋白降解产物
纤维蛋白原
动脉血气
毒物学筛查

*仅对诊断体温过低为必需

调节机制受到急性扰乱所致的综合征,表现为中枢神经系统功能衰退、少汗、体核温度达41℃或更高,和严重的生理或生物化学性异常。劳力型中暑见于在气温较高的环境中工作或运动者,其中枢体温调节中心受到影响但未受损。非劳力型中暑最常见于年老、体弱、患精神分裂症、醉酒或瘫痪的人。这些人的中枢和(或)外周体温调节机制受到损害(自主神经生理性障碍或药物导致的自主神经功能损害),或不知道应离开炎热的环境或没有能力离开炎热的环境,适应水土的能力差,增加心排血量以对产热过多作出应答的能力不足。

与横纹肌溶解、消耗性凝血病和急性肾功能衰竭相关的重度体温过低(severe hypothermia)可能与摄入苯丙胺同类药("药物销魂",ecstasy)和咖啡因有关。这些患者的表现可能与中暑非常相似。抗精神病药恶性综合征是多种临床现象的综合,这些现象包括锥体外束性肌强直(第442章~第445章)、体核温度升高、意识状态改变和肌酸激酶水平升高(对抗精神病药治疗的急性或亚急性反应)。

恶性体温过高(malignant hyperthermia)(第463章)是一种高代谢肌病综合征,由化学物质或应激引起,表现为体核温度突然升高,肌肉猛烈收缩、呼吸性或代谢性酸中毒以及室性心律失常。本病通常出现于诱导麻醉时。

热导致细胞损伤的后果是横纹肌溶解、心力衰竭、心律失常、血管扩张、细胞毒性脑水肿、低血压、急性肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征(第99章)、胃肠出血以及急性肝功能衰竭(第157章)。伴随的实验室异常包括高钾血症、低钙血症、高磷酸盐血症或低磷酸盐血症、肌酸酐水平升高、血浓缩、应激性白细胞增多、血小板减少、消耗性凝血、乳酸性酸中毒、低血糖、蛋白尿以及尿沉淀改变。在体温过高时动脉血气值应进行校正。PaO_2 值会低得不适合真实情况,体温在37℃以上时每升高1℃,应将 PaO_2 值增加6%;$PaCO_2$ 值也会低得不适合真实情况,体温在37℃以上时每升高1℃,应将 $PaCO_2$ 值增加4.4%;而pH值则高得不适合真实情况,体温在37℃以上时每升高1℃,应将pH值减少0.015单位。这些校正都是近似的,列线图可提供最精确的校正。知道了异常值应如何校正,推荐体核温度出现病理性异常时的相关实验室检查值就有了根据(表105-2)。

表 105-3

体温过高的处理

1. 保护气道
2. 至少开通两条大孔静脉通道
3. 监控体核温度
   a. 肺动脉
   b. 直肠探头
   c. 食管探头
4. 积极降低皮肤温度使之降到39℃
   a. 暴露于凉爽的环境
   b. 用水浸湿皮肤(勿用酒精擦皮肤)
   c. 连续扇风
   d. 冰浴或浸泡(22℃)
   e. 腋下或会阴部冰袋
   f. 输注室温的盐水
   g. 冰盐水洗胃或洗结肠
   h. 凉盐水腹膜灌洗
5. 出现寒战则肌肉注射10~25 mg 氯丙嗪
6. 监控痉挛发作
7. 监控心电图以发现心律失常
8. 获得连续的诊断研究资料(表105-2)

表 105-4

体温过低的诱发因素

患者因素	医疗情况
穿衣过少	酒精中毒
年龄过大、过小	严重烧伤
精神状态异常	癌症化学治疗
缺乏活动	心力衰竭
意识状态改变	中枢神经系统病损或事件
体弱和疲惫	痴呆
穿湿衣服	脑病
药物	糖尿病
酒精	肾上腺功能减退
麻醉药(全麻)	血糖过低
抗抑郁药	垂体功能减退
抗甲状腺药	营养不良
印度大麻	黏液性水肿
降低血糖药	长时间的心肺复苏
强安定药	长时间手术
麻醉品	脓毒症
麻痹剂	休克
镇静药或催眠药	尿毒症

处理

主要的治疗目标是迅速降温。一开始可采取3个步骤:将患者移开炎热的环境,抑制产热和积极降温(表105-3)。患者临床情况的严重性决定了采取的降温措施需要达到什么样的积极程度。

热痉挛和热衰竭难得导致永久性的后遗症。见于中暑的轻度至中度的神经系统、肝脏和肾功能障碍于体温恢复正常后通常也都能恢复正常。横纹肌溶解严重时肌肉软弱可持续达数月之久。热损伤越严重,出现永久性后遗症的可能性就越大。中暑的死亡率可达50%,其死亡率通常与高龄和严重器官衰竭有关。

体温过低综合征

体温过低的定义是体核温度低于35℃(95℉),可分为意外的(原发的)和继发的两类。意外的体温过低定义为体核温度低于35℃,通常发生于寒冷的环境内,常与急性的医学问题相关(但并非一定如此),而且无原发的体温调节中枢功能障碍。

继发性体温过低的特征为下丘脑体温调节障碍。原有的疾病或药物使用常是倾向因素(表105-4)。

体温过低会使酶活性普遍降低,外周血管收缩,依赖氧的代谢过程解耦联,从而事实上影响了每一个身体系统。心血管生理功能的早期改变包括儿茶酚胺介导的心率、心排血量和平均动脉压增加。随后,体温过低使心肌收缩力减弱并发挥变时效应,加之有效血容量降低,这些都使心排血量和组织灌注减少。

患者会表现出呼吸急促,但当体温过低变得明显时,呼吸中枢功能受到抑制。寒战增加了氧的消耗。因为肺泡通气减少,PaO_2 降到正常水平以下。吸入性肺炎、肺水肿或成人型呼吸窘迫综合征可导致低氧血症。在体温过低时动脉血气值应进行校正。PaO_2 值会失之过高,体温在37℃以下时每降低1度,应将 PaO_2 值减少4.4%;$PaCO_2$ 值也会高得不适合真实情况,体温在37℃以下时每降低1度,应将 $PaCO_2$ 值减少3.5%;而pH值则失之过低,体温在37℃以下时每降低1度,应将pH值减少0.015单位。这些校正都是近似的,列线图可提供最精确的校正。

心电图可显示窦性心动过速、房室传导阻滞所致的传导减慢、Q-T间期延长、QRS波群增宽和T波倒置。可能不见P波。当体核温度降至32℃以下时会出现经典的Osborne波(或称J波)(图105-1)。温度降低的心脏极易激惹,任何身体刺激都会导致心室颤动。

由于酶活性受到损害,肾脏丧失浓缩能力,结果尿高度稀释(冷利尿),重量渗透压尔浓度过高。接着,随着灌注的降低,可能出现急性肾小管坏死。实验室异常包括代谢性酸中毒、高钾血症、低钠血症、高血糖症和高磷酸盐血症。体温过低的并发症还包括横纹肌溶解、胃扩张、肠梗阻、上胃肠道出血、急性胰腺炎及严重的肝功能障碍。血液学改变包括血浓缩、血液黏度增加、血小板减少和消耗性凝血。感染是体温过低常见的后遗症。

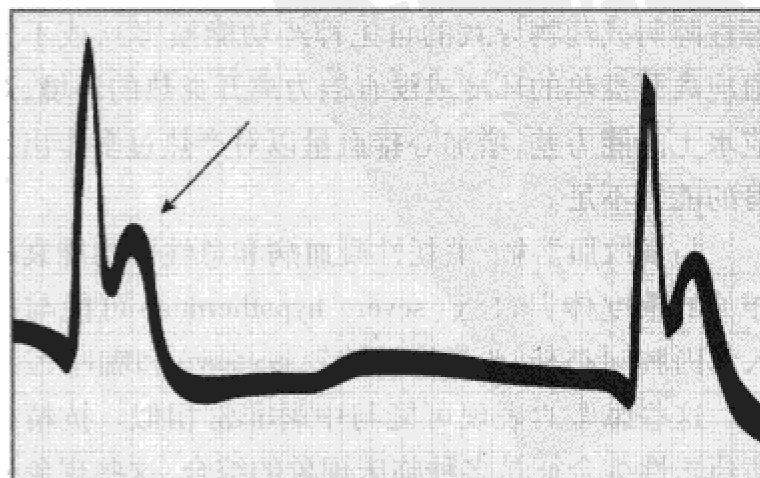


图 105-1 J波(或称Osborne波)。

表 105-5

体温过低的处理

体温轻度减低(34℃～36℃)
1. 脱离寒冷环境,换下湿衣,覆以毛毯或其他保暖物,应用轻柔的被动复温技术
2. 经面罩或气管内插管给予热氧
3. 静脉注射热葡萄糖或盐水
4. 增加室温(恒温器,头顶光源)
5. 监测心电图、呼吸状态、体核温度
6. 进行初步诊断检查(表 105-2)
中至重度体温减低(≤33℃)
1. 收入重症监护病房
2. 实施外周主动复温:电热毯,电热床垫,热水袋,加热光源,热水浸浴
3. 积极提升核心体温:吸入加热和湿化的氧,洗胃,结肠灌洗,静脉输注温热液体
4. 考虑特殊被褥,注意防止压迫性坏死
5. 如体核温度每小时未能提升 0.5℃～1℃,考虑腹膜透析、膀胱灌洗、血液透析或分流
6. 注意防范多器官功能障碍和继发感染

对血压过低的昏迷患者进行鉴别诊断时,应考虑体温过低。鉴别诊断一开始(表 57-2)就应查清倾向因素(表 105-4)。

处理

处理的目的取决于体温过低的严重性,但在所有患者处理的目的均包括预防体温进一步下降,升高体核温度,和防止并发症(表 105-5)。如果患者无生命体征,则应开始心肺复苏并继续进行到患者恢复正常体温为止。

因为此时肝功能受损,而且心脏易激惹,所有药物使用时都必须十分谨慎。洋地黄应避免使用。如果怀疑有黏液性水肿或全垂体功能减退,应开始适当的激素替代疗法。使用利多卡因、普萘洛尔和溴苄胺可安全地治疗心律失常。电心脏复律很少成功者。严重低血压可能须用血管活性药物,碳酸氢钠静脉注射则只能用于严重酸中毒(pH <7.1)时,并须极为审慎。

推荐阅读

Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med, 2002, 346: 1978 - 1988.
中暑综述,包括病理生理、诊断和治疗等内容。

Eddy VA, Morris JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. Surg Clin North Am, 2000, 80: 845 - 854.
有关低温、凝血病和酸中毒的评估,对与低温有关的酸碱平衡和血液系统并发症等都有精彩论述。

Giesbrecht GG. Cold stress, near drowning, and accidental hypothermia: A review. Aviat/Space Environ Med, 2000, 71: 733 - 752.
冷应激、接近溺毙和偶发性低温的文献综述,包括诊断、治疗和研究文献的分析。

Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. Anesthesiology, 2001, 95: 531 - 543.
低温并发症和治疗方法。

(王贤才,郑伯承,范 鈇 译;曾汉英,高摄渊 校)

第 106 章
急性中毒

Marsha D. Ford

每年向美国联合毒素控制中心中毒性接触监测系统报告的中毒案例都在200万宗以上,死于合法和违禁药物及乙醇中毒的每年约40 000人。但是几乎所有送达医院的病例,经过适当处理,都能存活下来,住院病例中的死亡率据报道约为0.2%~0.5%。复发率(有目的地自我中毒)约12%~18%,大多发生在原先中毒的3个月内。以上情况说明必须对中毒病人施加积极治疗,包括早期针对自杀行为的心理治疗,以减少死亡和重蹈覆辙(第426章)。

中毒病人的诊断和治疗,须具备5方面知识和技能,以鉴定和处置与死亡风险及造成长期病废有关的因素:(1)分析病史;(2)体检和对特定中毒综合征即中毒症候(toxidromes)的识别;(3)正确运用诊断性检查;(4)治疗包括初期稳定病情和危重监护、脱离污染以及针对特定中毒的解毒剂的应用;(5)采取有效方法,增加特定毒素的排出。

病史

仔细了解毒物接触的详情,包括涉及的药物和毒素,估计或已知数量,接触时间和途径,症状和体征,已经给予的治疗等。急性、慢性以及慢性基础上的急性接触,都能构成中毒。确定慢性即长期性非常重要,因为慢性中毒的症状和体征,都可能不同于急性及慢性基础上的急性中毒(acute-on-chronic intoxication)。患者可能获得的药物(包括病人自己、配偶、亲友等药源);非处方药、草药或食疗药、民间偏方的服用;职业和业余活动等,都应深入了解。职业和业余活动方面,要了解过去做过的各项职业和业余爱好,特别是与化学物质、金属和气体的接触。了解用药情况可以想到病人所能得到的药物类别。但如病人神志混浊或系自杀,病史可能收集不全,就应参照临床表现及经过。还可从病人亲友和急诊科接送人员的现场记录,对病史进一步补充。

查体

体检应注意生命体征,检查眼、耳、鼻和咽喉,以及神经系统、心肺、胃肠和皮肤等系统;根据查体所见和中毒症候的识别,即可提示某些毒素;所谓中毒症候或中毒综合征,即肾上腺素能性、胆碱能性、抗胆碱能性、阿片类和镇静安眠药中毒时的典型症状与体征(表106-1)。患者可能具有所有或部分症状和体征;临床表现不全,虽不能以此排除中毒症候,但也能为医生提示涉及毒素的类别。

生命体征

心动过速可见于神经毒性以及焦虑和其他非中毒性情况,因此对诊断帮助不大。毒素诱导性**心动过缓**,鉴别诊断涉及范围有限,包括β-肾上腺素能受体拮抗剂,L-型钙通道拮抗剂[地尔硫唑(diltiazem)或维拉帕米(verapamil)],强心苷(cardiac glycosides),α-肾上腺素能受体激动剂[如苯丙醇胺(phenylpropanolamine),经压力感受器反射而收效],γ-羟丁酸(γ-hydroxybutyric acid),阿片类(opioids),镇静安眠药,中枢性α_2-激动剂,有机磷酸盐,氨基甲酸酯类(carbamates),含毒蕈碱蕈类(毒蕈)[如杯伞属(*Clitocybe*)、裂丝伞蕈属(*Inocybe*)等],治疗用胆碱能抑制剂[如毒扁豆碱(physostigmine)],环类抗抑郁剂(心动过缓是临终体征)和某些抗心律失常药[如普鲁卡因胺(procainamide),氟卡尼(flecainide)和某些ⅠA、ⅠC类药物]等(第62章)。

很多毒素都能引起**低血压**。主要病理生理机制

是外周血管阻力减低,心肌收缩性能减低,呕吐或血管内容积丧失所致血容量不足,偶亦由于心律失常。引起**高血压**的常见病因如苯丙胺、可卡因、麻黄碱及其类似药、麦角、苯环利定(phencyclidine)、烟碱、苯丙醇胺、甲状腺激素、慢性铅中毒等。但环类抗抑郁剂、中枢性 α_2 - 肾上腺素能激动剂和单胺氧化酶(MAO)抑制剂等中毒早期,血压也可能增高。

体温过高(hyperthermia)见于可致激越和动作过多的毒素(如可卡因、苯环利定、单胺氧化酶抑制剂、马钱子碱〈strychnine〉),解耦联性氧化磷酸化作用(如水杨酸盐、二硝基酚)、代谢率增高(甲状腺激素)、出汗障碍[如抗组胺药、抗胆碱能药、可卡因、吩噻嗪类、唑尼沙胺(zonisamide)],血管收缩(如苯丙胺、麻黄碱)以及血管舒张障碍和热感知失常(可卡因)等情况。其他由毒素诱发的伴有体温过高的情况还有恶性体温过高、精神抑制性恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome),5 - 羟色胺(serotonin)综合征、金属烟雾热、烃类吸入等。**毒素性体温过高**是镇静 - 安眠药、阿片类、巴比妥盐、乙醇、吩噻嗪类引起的,也可能是降糖药所致,如胰岛素、磺酰脲类、氯茴苯酸类(meglitinides)、未熟西非荔枝果(Akee fruit)等。**脉氧测定**(pulse oximetry)真性低氧血症及高铁血红蛋白血症(methemoglobinemia)(第172章)时减低,但一氧化碳中毒(第90章)时则仍正常甚至增高。

眼耳鼻喉

毒素引起的两侧瞳孔缩小(miosis),与此相关的有限鉴别诊断包括中枢性 α_2 - 激动剂;奥氮平(olanzapine);阿片类;有机磷酸盐或氨基甲酸酯;苯环利定;治疗性胆碱酯酶抑制剂(如毒扁豆碱);外用缩瞳剂[如毛果芸香碱(pilocarpine)];有时还须包括苯环利定、吩噻嗪类、乙醇和某些镇静 - 安眠药(第466章)。昏迷病人瞳孔缩小,非中毒方面的主要考虑是脑桥出血(第441章)。瞳孔开大(mydriasis)则是非特异性改变。一侧瞳孔扩大可能由于局部应用拟交感性药物[如去氧肾上腺素(phenylephrine)]、抗组胺药或抗胆碱能药(如曼陀罗属粉尘或液汁),也可能是耳后莨菪贴剂所致。4%毛果芸香碱点眼不能使瞳孔缩小,提示为外用扩瞳药所致瞳孔开大。系统性中毒所致视力障碍包括部分和完全失明,已见于以下中毒报道:抗胆碱能药,一氧化碳,洋地黄,乙胺丁醇,甲醇,溴甲烷,奎宁,与假脑瘤(pseudotumor cerebri)有关的药物(如氨苄西林、甲硝唑、萘啶酸、呋喃妥因、碘胺药、四环素等),糖皮质类固醇,铅,口服避孕药,吩噻嗪类,苯妥英,维生素 A 等。

表 106-1

中毒症候及其相关药物和毒素

中毒症候	表现特征		药物或毒素
	生命体征	终器	
肾上腺素能性	高血压,高体温,心动过速,呼吸急促	激越,心律失常,出汗,瞳孔开大,惊厥发作	苯丙胺,咖啡因,可卡因,麻黄碱或伪麻黄碱或麻黄属,苯丙醇胺*,茶碱
抗胆碱能性	体温过高,心动过速	激越或谵妄,肠鸣减低或消失,皮肤或黏膜干燥、潮红,瞳孔扩大或视力模糊,惊厥,尿潴留	第一代 H_1 - 受体拮抗剂(如经典抗组胺剂),颠茄生物碱(如东莨菪碱,莨菪碱等,来自植物如麻黄属、茄属植物),苯扎托品,环类抗抑郁剂,双环维林,肌肉弛缓剂(如奥芬那君,环苯扎林),苯海索
拟胆碱能性	心动过速或过缓†	激越或谵妄或昏迷,支气管黏液溢,支气管痉挛,出汗,自发性肌纤维收缩,流泪,瞳孔缩小,排尿,腹泻或呕吐,惊厥(罕见)	氨甲酸酯,胆碱酯酶抑制剂(如毒扁豆碱,新斯的明,依酚氯铵),毒蕈类,神经毒气(如索曼气,沙林气),有机磷
阿片或阿片类	心动过缓,呼吸过缓或暂停,低血压(罕见)	CNS 抑制,肌张力低,瞳孔缩小或扩大(右美沙芬,哌替啶,喷他佐辛)	可待因,芬太尼或策划芬太尼,海洛因,阿片类(如氢可酮,羟考酮,哌替啶,吗啡),右丙氧芬,中枢性 α_2 - 激动剂(如可乐定,咪唑啉)
镇静 - 安眠剂	呼吸过缓或暂停,反射减弱,低血压,低体温	共济失调,CNS 抑制,反射亢进,语言迟钝,木僵或昏迷	巴比妥盐,苯二氮䓬类,溴化物,水合氯醛,乙醇,乙氯维诺,依托米酯,格鲁米特,甲丙氨酯,甲喹酮,甲乙哌酮,丙泊酚,唑吡坦

*纯 α - 肾上腺素能显效作用所致反射性心动过缓。

†早期可因节前烟碱效应而出现心动过速;中毒加深,即以节后毒蕈碱效应为主而转为心动过缓。

CNS = 中枢神经系统。

表 106-2

毒素对中枢神经系统的影响

毒素种类或药物	中枢神经系统影响		
	激越谵妄	意识清晰度减低	癫痫发作
类别			
抗胆碱能药	X	X	X
肾上腺素能激动剂	X		X
抗惊厥剂		X	X(有些作用相反)
抗精神病药	X	X	X
β-肾上腺素能受体拮抗剂		X	X
致幻剂	X		X
单胺氧化酶抑制剂	X	X	X
阿片类	X(右丙氧酚,去甲哌替定,曲马多)	X	X(右丙氧酚,去甲哌替定,曲马多)
镇静安眠药		X	X(罕见)
5-羟色胺激动剂	X	X	X
药物			
苯丙胺,可卡因	X	X	X
抗组胺剂(第一代,如苯海拉明)	X	X	X
巴比妥酸盐		X	
苯二氮草类		X	
环类抗抑郁剂	X	X	X
细胞色素氧化酶抑制剂(如一氧化碳,氰化物,硫化氢,叠氮化物)		X	X
γ-羟丁酸(GHB)及其前体		X	X(罕见)
锂	X	X	X
有机磷或氨基甲酸酯(如敌匹硫磷,马拉硫磷,倍硫磷或卡巴立)	X	X	X
水杨酸盐	X	X	X
戒断乙醇、巴比妥酸盐、苯二氮草类及其他镇静安眠药	X	X	X
戒断阿片类			X(只见于新生儿报道)

急性耳聋(第470章)可能为氨基糖苷类、氯喹、大剂量袢利尿剂、奎宁和硫酸盐等的毒性效应。鼻中隔腐烂和穿孔可能为鼻内长期滴用可卡因(第30章)或吸入铬、镍烟雾所致(第89章,第90章)。

神经系统病征

很多累及中枢神经系统的毒素都能引起激越性谵妄、抑郁或惊厥(表106-2)。不同毒素表现上的差异可能有助于正确诊断。戒断阿片类的病人仍保持机敏和定向能力,而戒断乙醇、巴比妥盐、苯二氮草类和其他镇静-安眠剂的病人,则可陷于定向障碍。大量服用对乙酰氨基酚(对乙酰氨基酚)(acetaminophen)、布洛芬(ibuprofen),初期也能发生CNS阻抑。异烟肼和茶碱引起的惊厥,常量苯二氮草类和巴比妥盐对之无效。维生素 B_6 是通过增加CNS γ-氨基丁酸(GABA)而使异烟肼诱导的癫痫发作得到矫治的;苯妥英对异烟肼诱发的癫痫相对无效。误食某些植物和蕈类也能引起CNS阻抑,如各种杜鹃花(*Rhododendron*)、茄属(*Solanum*)[美洲南蛇藤(bittersweet)]、仙人球毒碱(mescaline);可使CNS兴奋的如阿拉伯茶树(*Catha edulis*)、马钱(*Strychnos*)(含马钱子素)、毒芹属(*Cicuta*)、麻黄属等;有阿托品样作用的如颠茄属(*Atropa belladonna*)、曼陀罗属(*Datura*)等;有拟胆碱能作用的如丝裂盖伞属(*Inocybe*)和杯伞属(*Clitocybe*)毒蕈、烟草属(*Nicotiana genus*)、欧毒芹(*Conium maculatum*)等。这些植物和那些含有鹿花菌素(gyromitrins)[如鹿花菌属(*Gyrometra*)]和蝇蕈醇(muscimol)[如毒蝇伞(*Amanita muscaria*)和瓢蕈(*A. pantherina*)]的毒蕈,还能引起癫痫发作。

远侧轴突病(distal axonopathy)是末梢神经系统轴索的原发变性(primary degeneration),并有髓鞘(myelin sheath)的继发变性,这是毒素引起的末梢神

经病的主要类型。病因包括丙烯酰胺单体,氯丙烯(allyl chloride),无机砷,辣椒素(capsaicin),二硫化碳,氯霉素,铂,秋水仙碱,氰酸盐,砜剂,ddC,ddI,双硫仑,乙胺丁醇,乙醇,环氧乙烯,金盐,六氯酚,n-已烷,肼屈嗪,异烟肼,铅,汞,溴甲烷,甲基(正)丁基甲酮(methyl n-butyl ketone),甲硝唑,呋喃妥因,氧化亚氮,某些有机磷酸盐,酚,足叶草毒素(podophyllotoxin),多氯联苯,维生素 B_6,他克莫司(tacrolimus),类毒素,沙立度胺(thalidomide),铊,阿糖腺苷(vidarabine),长春花生物碱(vinca alkaloids),氯乙烯等。胺碘酮(amiodarone)和砷剂能引起脱髓鞘性神经病,而维生素 B_6 则能引起感觉神经病。

能使神经元传导发生改变的有氨基糖苷类;各种毒液包括蛛毒(黑寡妇毒蛛),蝎类[美国只限一种刺尾蝎(*Centruroides exilicauda*)],响尾蛇(rattlesnakes)和眼镜蛇(elapid snakes)等;短果甲藻毒素(brevetoxins)(贝类)和鱼肉毒素(ciguatoxin)(各种鱼类);神经肌肉阻滞药;烟碱及相关生物碱;石房蛤毒素(saxitoxin)(贝类);有机磷酸盐和氨基甲酸酯;河豚毒素(tetrodotoxin)(河豚鱼,蓝环章鱼,蝾螈类等);藜芦定(无定形藜芦碱)(veratridine)[如伪藜芦(false hellebore)]等。能累及脑神经的有二硫化碳,软骨藻酸(domoic acid)(贝类),眼镜蛇毒液,乙二醇代谢物,木蝎,石房蛤毒素,河豚毒素,铊,三氯乙烯等。但单神经病(mononeuropathies)和血管炎性神经病不会是毒素引起的。

心肺影响

检查时应注意血压、心率、心电图改变(如心律,传导,除极和复极)以及肺部所见(包括脉氧测定)。常引起心律失常及传导改变的药物与毒素有 β-肾上腺素能受体拮抗剂,L 型钙通道拮抗剂,强心苷[如地高辛,蟾蜍毒液和非法春药中所含蟾蜍二烯内酯(bufadienolides),夹竹桃和铃兰(lily of the valley)等植物中所含强心二烯内酯(cardenolides)],水合氯醛,氯喹,可卡因,环类抗抑郁剂,乙醇,卤烃类(如氟烷、三氯乙烯),镁,钾,丙氧酚(propoxyphene),硫利达嗪(thioridazine)或美索达嗪(mesoridazine),抗心律失常药及其他影响心肌(电)压控(制)钠通道和钾通道药物,前者如布比卡因(bupivacaine)、氯喹、可卡因、环类抗抑郁剂、氟卡尼(flecainide)、美西律(mexilitine)、奎尼丁、普鲁卡因胺、普罗帕酮(propafenone)等;后者如阿司咪唑(astemizole)、西沙必利(cisapride)、红霉素、奎尼丁、索他洛尔(sotalol)、特非那定(terfenadine)等。床边超声心动检查,即能发现由于心肌压控钠通道阻滞药物、β-肾上腺素能受体拮抗剂、钙通道拮抗剂、环类抗抑郁剂、镁、砷、鱼肉毒素、氰化物、乙醇、铁、蝎毒和河豚毒素等引起的心肌收缩性能减低。

毒素能引起多种肺效应,包括肺实质、胸膜和血管病变,气道激惹和气压伤。可能危及生命的即发性毒性效应有心源性和非心源性肺水肿,急性呼吸窘迫综合征(ARDS),以及发展迅速的肺纤维化(pulmonary fibrosis)和闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans)。典型症候和病原因素有心源性肺水肿[β-肾上腺素能受体拮抗剂,钙通道拮抗剂,抗心律失常药,柔红霉素(daunorubicin)和多柔比星(doxorubicin)],非心源性肺水肿或 ARDS[苯丙胺,镉,氯,可卡因,乙氯维诺(ethchlirvynol),氨甲蝶呤(methotrexate),阿片类或海洛因,百草枯(paraquat),水杨酸盐,吸入烟雾、氯化锌、溴甲烷、氯甲烷],以及迅速发生的肺纤维化或闭塞性细支气管炎(二氧化氮和百草枯)等。

胃肠效应

恶心、呕吐、腹泻、腹痛等,皆非特异性,因此必须结合其他情况作出分析。能引起严重或危及生命的毒性反应并有早期胃肠症状的药物有酸或碱摄入;强心糖苷、秋水仙碱及其他微管毒素;铁;金属类(如砷、急性高水平铅、汞盐、铊);毒蕈类如含蝇蕈素(amanitin)[条蕈(*Amanita phalloides*)、毒蕈(*A. virosa*)、春蕈(*A. verna*)、绿叶环柄菇(*Lepiota chlorophyllum*)]、鹿花菌素、奥来毒素、丙二烯正亮氨酸(allenic norleucine)等物的蕈类;烟碱;有机磷;茶碱等。毒蛛属中,有几种毒液能引起剧烈腹痛和腹肌强直(黑寡妇毒蛛)。中毒性肝炎时可有右上腹部压痛。很多药物在治疗性应用时,也能发生肝的不良毒性反应。美国由毒素引起的肝中毒,最常见的病因是对乙酰氨基酚(acetaminophen)和乙醇(第 150 章,第 156 章)。其他重要肝毒素还有黄曲霉毒素[被黄曲霉(*Aspergillus flavus*)污染的食品],砷剂,四氯化碳,硫酸铜,环肽菇(如条蕈),麻黄类,铁,去氧麻黄碱(methamphetamine),薄荷油(pennyroyal oil),吡咯双烷类生物碱(pyrrolizidine alkaliods)(用于制茶),维生素 A 长期服用过量等。

皮肤病征

注意皮肤、毛发、指甲和黏膜有无静脉吸毒迹象,

皮肤和黏膜是否湿润,有无异常颜色如红斑、青紫、脱发和指(趾)甲改变。长期服用巴比妥盐、格鲁米特(glutethimide)、甲丙氨酯、美沙酮(methadone)、丙戊酸(valproic acid)和长期接触一氧化碳,有发生大疱性皮肤损害的报道。青紫可能反映缺氧,或为高铁血红蛋白血症所致。能引起高铁血红蛋白血症的常见药物如苯胺染料,苯佐卡因(benzocaine)及其他酰胺麻醉剂,砜剂,萘,硝酸盐,亚硝酸盐,非那吡啶(phenazopyridine),利福平,磺胺药(第 172 章)等。皮肤红斑和潮红,可见于抗胆碱能药,硼酸(内服),谷氨酸钠,烟酸,误食冷藏不当的组氨酸含量高的鱼类所致中毒[如金枪鱼,马哈鱼,黄尾鱼(amberjack)],万古霉素,以及乙醇与各种能产生双硫仑或双硫仑样反应的药物相互作用[如二氧化硫,某些头孢菌素,墨汁鬼伞蕈(*Coprinus atramentarius* mushroom),双硫仑,灰黄霉素,甲硝唑,秋兰姆(thiuram)除莠剂,三氯乙烯等]。

特异性毒素

有些常见毒素由其典型表现即能使人想到(表 106-3)。应根据这些疑点,引导特异性诊断和治疗,

表 106-3

各种药物和毒素的病理生理－临床效应及处理

药物或毒素	病理生理	临床效应	检验	特异治疗
对乙酰氨基酚	NAPQI(毒性代谢物)与肝及肾小管细胞结合;对乙酰氨基酚本身可能使功能性Ⅶ因子暂时↓	**初期**:恶心、呕吐,昏迷,严重病例乳酸中毒 **第1～3日**:INR、转氨酶及胆红素↑;RUQ 压痛;严重病例肌酐↑ **第4～14日**:逐渐恢复或 INR 及肌酐继续↑、乳酸中毒、昏迷、脑水肿以至死亡	服药后 4 小时可达中毒水平 ≥ 150 μg/mL 最初 24 小时 INR 可因功能性Ⅶ因子↓而暂时↑;继续↑提示肝坏死;但转氨酶及胆红素↑对肝衰竭无提示作用 严重病例肌酐↑	N－乙酰半胱氨酸:负荷量 140 mL/kg;以后 70 mL/kg 维持共 17 剂;[†] 如有肝衰竭应持续至病人恢复,INR < 2.0
苯丙胺	突触前去甲肾上腺素和多巴胺释出↑ 5－羟色胺释出↑(特别是 MDMA,PMA,DOB,其他合成苯丙胺)	**轻**:欣快,纳差,重复行为 **中**:呕吐,激越,高血压,心动过速,瞳孔开大,磨牙,出汗 **重**:高或低血压,心律失常,体温过高,癫痫发作,昏迷,肝中毒,横纹肌溶解,DIC,血钠↓(SIADH),肾衰竭,脑梗死或出血	意义不大;筛检可能出现假阳性和假阴性结果(表 106-4)	IV 补液(晶体) 外部冷却 苯二氮䓬或巴比妥酸盐控制激越或癫痫发作 苯二氮䓬或硝普盐控制高血压 考虑赛庚啶 4～8 mg PO 每 1～4h(极量 32 mg/d)控制 5－羟色胺综合征(定向障碍,激越,谵妄,木僵,昏迷,癫痫发作,体温过高,高血压,心动过速,出汗,肌阵挛,反射亢进,肌强直等)
β－肾上腺素能受体拮抗剂	阻断β－肾上腺素能受体的儿茶酚胺 α－肾上腺素能受体拮抗作用:卡维地洛,拉贝洛尔 钾通道迟发矫正剂:索他洛尔	缓慢型心律失常,心肌收缩性能↓,低血压,呼吸抑制,意识清醒度↓及癫痫发作和昏迷(亲脂药物如普萘洛尔),QT 时间延长(索他洛尔)	ECG 无特异检测法	高血糖素 3.5～5 mg 1 分钟 IV,如 BP 及 HR 未↑,可再用药至 10 mg;如有效,立即开始持续输注(1～7 mg/h) 如仍未稳定,可用选项:(1)普通胰岛素首剂 1.0 U/kg IV,以后 1.0 U/(kg·h)加葡萄糖使血糖保持正常;(2)去甲肾上腺素或多巴酚丁胺输注至使 BP 和 HR 达适当水平;(3)米力农 50 μg/kg 10 分钟 IV,以后 0.375～0.75 μg/(kg·min) 顽固病例可作电起搏和 IABP

表 106-3

各种药物和毒素的病理生理、临床效应及处理(续)

药物或毒素	病理生理	临床效应	检验	特异治疗
L-型钙通道拮抗剂	阻断对电压敏感的L-型钙通道,使进入心肌和血管平滑肌细胞的钙↓ 胰岛素释出↓,抗性↑	缓慢型心律失常(维拉帕米和地尔硫䓬) 低血压 高血糖	ECG 无特异检查法	10%氯化钙10~20 mg/kg(0.1~0.2 mL/kg)IV;如未改善,可重复一次,0.2~0.5 mg/(kg·h)[20~50 mg/(kg·h)持续输注;注意离子Ca^{2+}水平不应>正常的2倍
强心苷,包括地高辛,蟾蜍二烯内酯(蟾蜍毒液)及强心内酯(如夹竹桃,铃兰,罗布麻)	抑制Na^+-K^+ ATP酶 CNS交感性输出↓ 压力感受器敏感性↓ 迷走性乙酰胆碱输出↑	缓慢型心律失常,Ⅱ或Ⅲ度AV阻滞及心搏停止 室性异位活动、心动过速,室颤 交接处心动过速,阵发性房性心动过速并阻滞 软弱,视力障碍,恶心呕吐	血清地高辛水平 血清钾(急性中毒时血钾↑,慢性中毒时血钾↓),镁,肌酐水平	矫正血钾↓和血镁↓,不用钙剂 地高辛特异性抗体片段(Fab)适用指征:有明显血流动力学影响的心律失常,血清钾≥5.0 mg/L;Mobitz Ⅱ或Ⅲ度阻滞;服用含蟾蜍二烯内酯或强心内酯药物;肾功能障碍 **(1)经验性** 慢性:2~5支 急性:10~20支 **(2)计算法** 慢性:支数=2×血清地高辛水平(ng/mL)×5.6×体重(kg)/1000 急性:支数=2×口服地高辛量(mg)×0.8
环类抗抑郁剂	心肌钠、钾通道阻滞 α-肾上腺素能和胆碱能性毒蕈碱型受体阻断 抑制去甲肾上腺素重摄	意识清醒度↓(可能迅速发生),肌阵挛,癫痫发作,昏迷 抗胆碱能性中毒症候(表106-1) 窦性心动过速,室性传导迟延,室性心律失常,心搏暂停 低血压	血清水平测定无助于处理	$NaHCO_3$(1 mEq/kg)间歇性IV使动脉pH保持在7.5,酸血症可使心血管并发症加剧 癫痫治疗期间,对由肌肉活动亢进所致酸血症,维库溴铵和插管可能有助 禁用药:ⅠA和ⅠC类抗心律失常药,毒扁豆碱,氟马西尼
乙二醇或甲醇(如防冻,清洁窗户,野营时炉火燃料)	**乙二醇**:毒性代谢物可致CNS、肾、肺、心、肝、肌肉等细胞中毒;羟乙酸聚集可致酸中毒;草酸与钙络合故可使血钙↓ **甲醇**:代谢为甲酸,可致代谢性酸中毒,抑制细胞色素$\alpha\alpha_3$;靶器官包括视网膜、视神经、CNS等	**乙二醇** CNS抑制,脑水肿,癫痫发作 阴离子缺口代谢性酸中毒 肾衰竭及急性肾小管坏死 肺水肿 肌炎 **甲醇** 恶心呕吐 脑水肿、出血、梗死 阴离子缺口代谢性酸中毒 视力障碍,视乳头水肿、充血,瞳孔无反应	血清乙二醇和甲醇水平(如已大量代谢可能水平很低或未能检出) 乙二醇:血清钙、肌酐和BUN水平,尿检草酸盐结晶	**二者**: 甲吡唑(抑制乙醇脱氢酶,阻止毒性代谢物生成):15 mg/kg IV,以后10 mg/kg IV共4剂,以后15 mg/kg q12h(血透期间q4h,首剂和末剂调整剂量),持续至再无甲醇或乙二醇检出 血透析:测得水平>250 mg/dL或代谢性酸中毒并有终器中毒时启动,至酸中毒消失或无甲醇或乙二醇检出 监测脑水肿及可能发生的脑疝 **乙二醇** 钙剂IV矫治显症性血钙↓ **甲醇** 亚叶酸50 mg IV q4h直至无甲醇检出,酸中毒消失
γ-羟丁酸(GHB)及其前体(丁内酯和1,4-丁二醇(1,4-BD)	对CNS的GHB受体激动作用;对阿片受体间接作用(脑啡肽原可能↑);代谢为GABA,而与$GABA_B$受体互动多巴胺释出↓	CNS:迅速昏迷,一般在2~4 h内恢复;肌阵挛(可能发生癫痫) 呼吸抑制 心动过缓 恶心呕吐	无特异方法	支持疗法(必要时呼吸支持)

表 106-3

各种药物和毒素的病理生理、临床效应及处理(续)

药物或毒素	病理生理	临床效应	检验	特异治疗
锂	脑肌醇↓ 改变 CNS 5－羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素 抑制环磷酸腺苷包括加压素诱导的肾浓缩和甲状腺功能	**慢性中毒常比急性中毒更重** 震颤，反射亢进，嗜睡，共济失调，阵挛，精神错乱，严重者癫痫发作，昏迷，死亡；恢复需经数周，可能留下长期缺陷 窦房结功能失常，QT 间期延长，T 波改变，U 波出现 肾原性尿崩症，甲状腺功能减低或亢进，血钙↑，假脑瘤	血清高峰水平 正常剂量 2～3 h；持续释锂可达 5 h **急性超量** 高峰可能推迟≥4～12 h	补充血管内容积，保持尿量 1～2 mL/(kg·h) 急性超量后 1～2 小时内考虑口服聚乙二醇电解溶液 GI 脱污染 有意识改变、共济失调、癫痫发作或昏迷，或急性超量或肾功能障碍时的轻度症状，应作血透析[‡] 治疗无效及禁忌项目：口服活性碳，利尿剂，氨茶碱
阿片类(如海洛因，吗啡，芬太尼)	对CNS 中 μ，κ，δ 阿片受体的激动作用，可使细胞超极化及神经递质释出↓	CNS 抑制 呼吸抑制 瞳孔缩小(表 106-1) 右美沙芬使 CNS 5－羟色胺↑，抑制 NMDA 受体，可致幻觉 右丙氧酚及其代谢产物去甲右丙氧酚阻端钠通道可致癫痫发作和宽复波心律失常而与环类抗抑郁剂相似；$NaHCO_3$ 矫治心律失常 曲马多、哌替啶、右丙氧芬有可能发生癫痫	尿中快速筛检能发现吗啡和可待因，但未必能检出半合成和合成阿片类；有时出现干扰或无关现象(表 106-4)	**纳洛酮** 0.4～2.0 mg IV，如无效可重复用至 10 mg 症状复发或服用缓释阿片类时持续输注；初步收效后 15 分钟，以能产生要求效果的 50% 剂量给予，以后每小时以此量的 2/3 输注，输注速率可酌为增减，以保持呼吸正常和无戒断症状发生为度 **禁忌疗法** 纳美芬和纳曲酮不可用于急性阿片类撤除
有机磷和氨基甲酸酯(如敌匹硫磷，美文硫，倍硫磷，阿地卡)	抑制乙酰胆碱酯酶致使乙酰胆碱过多 自主和躯体运动神经系统及 CNS 烟碱和毒蕈碱受体兴奋	**烟碱介导的效应**：心动过速，瞳孔开大，高血压，谵妄，昏迷，癫痫发作，肌软弱，肌纤维自发收缩 **毒蕈碱介导的效应**：流涎，流泪，排尿，呕吐，大便，瞳孔缩小，支气管黏液溢，支气管痉挛，心动过缓	血清(丁酰胆碱酯酶)或红细胞(乙酰胆碱酯酶)活力＜正常的 50%(表 106-6) 临床恢复先于血清胆碱酯酶水平的恢复	**阿托品** 1～2 mg IV 5 分钟一次，可增至 5 mg 2 分钟一次，至支气管分泌物干燥和充分氧合；必要时 0.02～0.08 mg/(kg·h)持续输注 **解磷定** 首剂 1～2 g IV 以 30～60 分钟注入，以后 500 mg/h 持续输注；中毒后应在发生不可逆性结合前迅速用药；病情改善后 24～48 小时撤停
水杨酸盐	抑制环氧合酶；前列腺素和血栓烷 A_2 形成↓ 刺激 CNS 延髓呼吸受体和化学受体激发区 影响血小板功能 破坏糖类代谢 氧化磷酸化解耦联作用 血管通透性↑	**急性中毒** 轻：恶心，呕吐，出汗，耳鸣，听力↓，呼吸深快 中或重：神志混浊，谵妄，昏迷，癫痫发作，体温过高，非心源性肺水肿，一次超量可于数小时内死亡 **慢性中毒** 同急性但可无出汗、呕吐 新发神志混浊、阴离子缺口代谢性酸中毒或非	血清水杨酸盐水平：中毒时≥30 mg/dL；≥100 mg/dL 提示危及生命的严重中毒，临床可能突发迅速恶化；慢性中毒时血清水平可能只微增(≥30 mg/dL)，临床情况对中毒程度的评估可能更为可靠 动脉血气：呼吸性碱	急性超量并有进行性症状或血清水平继续攀升时，多剂活性炭 q2～3h ＞40 mg/dL 者尿碱化以利肾的排出(非心源性肺水肿、脑水肿及肾衰竭时例外) $NaHCO_3$ 首剂 1～2 mEq/kg IV 继以 132～150 mEq 加于 5% D_5W 850 mL 中以 1.5～2.0×维持速率输注(表 106-6)；调控速率使尿 pH＞7.5 而血浆 pH 不致＞7.55

表 106-3

各种药物和毒素的病理生理、临床效应及处理(续)

药物或毒素	病理生理	临床效应	检验	特异治疗
		心源性肺水肿病人应考虑此症	中毒及代谢性酸中毒 阴离子缺口代谢性酸中毒 PT 及 PTT 延长,酮尿,酮血症	补钾 防止呼吸抑制;碳酸过多可使酸血症加剧 频为监测临床状况及血清水平,以评估中毒进展和是否需要血透析 血透析指征:血清水平 ≥ 100 mg/dL(无论临床情况如何)或终器中毒严重(如 CNS 功能失常,癫痫发作,非心源性肺水肿,肾衰竭,严重和发展中酸碱紊乱)

* Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics, 1975, 55:871 – 876. 本文为服药4小时以上时间抽血送检的可能中毒水平提出了一种计算方法。但它只适用于一次性服药后测定的水平。

† 负荷量加6剂维持量后,如肝转氨酶水平及 INR 皆正常,无并发症病人的 N-乙酰半胱氨酸即可停止。

‡ 血透析应持续至血清锂 < 1 mEq/L;透析后8小时复查,如 > 1 mEq/L 应再予血透。如此反复,直至血清锂水平保持在 1 mEq/L 以下。

AV = 房室;BP = 血压;BUN = 血尿素氮;CNS = 中枢神经系统;DIC = 弥散性血管内凝血;DOB = 4 - 溴 - 2,5 - 二甲氧苯丙胺;ECG = 心电图;GABA = γ - 氨基丁酸;GI = 胃肠;HR = 心率;IABP = 主动脉内气囊反搏;INR = 国际规范比;MDMA = 3,4 - 亚甲基二氧甲基苯丙胺;NAPQI = *N* - 甲基 - D - 天冬氨酸;PMA = 对甲氧基苯丙胺;RBBB = 右束支阻滞;REM = 快速眼动;RUQ = 右上腹部;SIADH = 抗利尿激素分泌失当综合征。

又,PT = 凝血酶原时间;PTT = 部分凝血激酶时间。本表首项(药物或毒素)按英文字母排序。 ——译者

进行一般性去除污染和支持疗法。

诊断性检查

药物检查应在病史和体检所见的指引下进行,并应侧重于能影响治疗的检查项目。尿中药物快速定性检查是多数医院都能及时完成的,缺点是能被检测的药物数量有限,试验本身也不是很可信的。测试阳性也可能与病人当前情况无关,因为用药后若干小时到30日以上,都能由药物分析检出,决定于药物种类、剂量和用药次数。假阳性和假阴性结果都有(表106-4),因此筛检结果必须再由另一方法如气相色谱质谱法(gas chromatography-mass spectrometry)核实。决定对药物进行筛检时,要考虑到群体中用药情况的不同,以减少假阳性结果的发生。因为一种药物筛检试验的特异性虽达99%,如果该药在群体中的服用率达0.1%,则每份真阳性结果中,都将包含10个假阳性结果。临床也能产生实不相关的阳性反应。因此如未考虑药物筛检上的这些缺陷,就可能作出错误诊断。

有些数量不多的药物和毒素,它们在血液或尿中的水平可用于诊断、治疗和监护(表106-5)。有些毒素的阈界水平,提示须予特异治疗,它们是:对乙酰氨基酚(*N*-乙酰半胱氨酸),乙二醇[甲吡唑(fomepizole)或乙醇和血透析],铁[去铁胺(deferoxamine)],甲醇(甲吡唑或乙醇和血透析),高铁血红蛋白(亚甲蓝),水杨酸盐(尿碱化和血透析),茶碱(血灌注或血透析)。有些药物如水杨酸盐或茶碱慢性中毒时,可能在较低水平时即应给予治疗。一般说来,终器中毒表现或根据毒素、摄入量和发生中毒反应所需时间推测的中毒,比测得的特定水平在治疗上的提示作用更大。

偷服对乙酰氨基酚而使血清到达中毒水平,约见于有意服药者的0.3%~1.9%。由于这些人在发生肝中毒前没有症状,而应用解毒剂能防止中毒的发生,因此现在主张对所有刻意服药者都作筛检。

其他血液检查

乳酸中毒所致阴离子间隙代谢性酸中毒(anion gap metabolic acidosis),可能是由氰化物、硫化氢、铁、异烟肼、二甲双胍(metformin)、苯乙双胍(phenformin)、叠氮化钠(sodium azide)引起的,对乙酰氨基酚血清水平高时,亦可致此症。但阴离子间隙代谢性酸中毒,也可能是与乳酸中毒无关的,见于二甘醇(diethylene glycol)、乙二醇、非类固醇抗炎药(NSAID)、甲醇、水杨酸盐和甲苯等药。乙二醇、布洛芬、甲醇和水杨酸盐中毒时,也能产生乳酸,但其水平还不能构成阴离子间隙。

很多毒素和药物中毒时，都可见到血清肌酐和血尿素氮水平增高，提示肾功能下降。直接中毒则可见于对乙酰氨基酚，氨基糖苷类，镉，中国减肥药［含汉防己（*Stephania tetrandra*）或厚朴（*Magnolia officinalis*）］，铬，二甘醇，敌草快（diquat），乙二醇，氟麻醉剂，金，海洛因，锂（尿崩症），汞盐，毒蕈，百草枯，造影剂，溶剂（如四氯化碳，三氯乙烯，四氯乙烯），磺胺药等。可使肾血流减少而令肾小球滤过减低的药物有两性霉素，血管紧张素转化酶抑制剂，血管紧张素受体阻断剂，可卡因，环孢菌素，甘露醇（长期应用过多），氨甲蝶呤，NSAID 等。

放射线检查

头部 CT 扫描可以发现毒素性肝衰竭以及乙二醇和甲醇中毒引起的危及生命的脑水肿；还能发现抗凝药和杀鼠剂、蝎毒及拟交感药（如苯丙胺、可卡因、苯丙醇胺）所致颅内出血。腹部平片则能发现不透线的硫酸亚铁和砷、汞、铅、铊等金属。

表 106-4

尿内药物定性筛检失误原因

药物或毒素	干扰或无关*	说明
苯丙胺类	氯丙嗪，麻黄碱或伪麻黄碱，脱氧麻黄碱，麻黄属，美西律，去氧肾上腺素，苯丙醇胺，司来吉兰	脱氧麻黄碱和司来吉兰吸入剂亦可使 GC-MS 阳性，须加证实。旧法检测时拉贝洛尔和雷尼替丁皆可发生干扰
苯二氮䓬类	奥沙普嗪——假阳性结果	奥沙普嗪代谢物如阿普唑仑、劳拉西泮、三唑仑等浓度甚低或无母体药时检测亦差
可卡因	古柯叶	尿筛检最可靠
阿片或阿片类药物	罂粟子；氧氟沙星；利血平	半合成品及策划制品（如芬太尼、哌替啶、美沙酮、右丙氧酚）不能检出
苯环利定	右美沙芬，苯海拉明，氯胺酮，硫利达嗪	
四氢大麻酚	屈大麻酚，大麻消费品	阳性结果很少与临床有关
环类抗抑郁制剂	环苯扎林，苯海拉明，吩噻嗪类	

*“无关”是指能引起真阳性反应但与临床无关的药物。
GC-MS = 气相色谱质谱法。

表 106-5

临床重要药物的定量水平

药物或毒素	水平	
	治疗	中毒
血液或血清		
对乙酰氨基酚	10～30 μg/mL	≥150 μg/mL（服药 4 小时后*）
卡马西平	4～12 μg/mL	>15 μg/mL
碳氧血红蛋白	非吸烟者：0.5%～1.5% 吸烟者：4%～9%	>20%†
胆碱酯酶‡		
血清（丁酰胆碱酯酶）	3100～6500 U/L	<正常值 50%
RBC（乙酰胆碱酯酶）	26.7～49.2 U/g 血红蛋白	<正常值 50%
地高辛（长期治疗时服药后 12 小时）	0.8～2.0 ng/mL	2.0 ng/mL§
乙醇	未测	>80～100 mg/dL
乙二醇	未测	>25 mg/dL
铁	50～175 μg/dL	350 μg/dL
铅	<10 μg/dL	>25 μg/dL
锂	0.6～1.2 mEq/L	>1.2 mEq/L
甲醇	未测	>25 mg/dL
高铁血红蛋白	1～2% 血红蛋白	>15% 血红蛋白
苯巴比妥	15～40 μg/mL	>40 μg/mL
苯妥英	10～20 μg/mL	>20 μg/mL
水杨酸盐	≤30 mg/mL	>30 mg/mL
茶碱	8～20 μg/mL	>20 μg/mL
丙戊酸	50～100 μg/mL	>100 μg/mL
尿		
砷	<30 μg/24 h 尿‖	>100 μg/24 h 尿‖
汞	<20 μg/mL	>20 μg/mL
铊	<5 μg/mL	>200 μg/mL

*服药 4 小时以后测得的水平，应按 Rumack 和 Matthew 提供的列线图评估是否中毒（Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics, 1975, 55: 871－876.）
†孕妇和长时间接触一氧化碳者较低水平亦可中毒。
‡正常值咨询参照实验室；结果与测定有关。表中治疗值来自 Mayo Medical Laboratories, 2002.
§有些病人可能需用到超过治疗范围的水平以控制症状。
‖如有相关临床征象，低于此值亦可能提示中毒。

治疗

急性中毒的处理步骤见图 106-1。

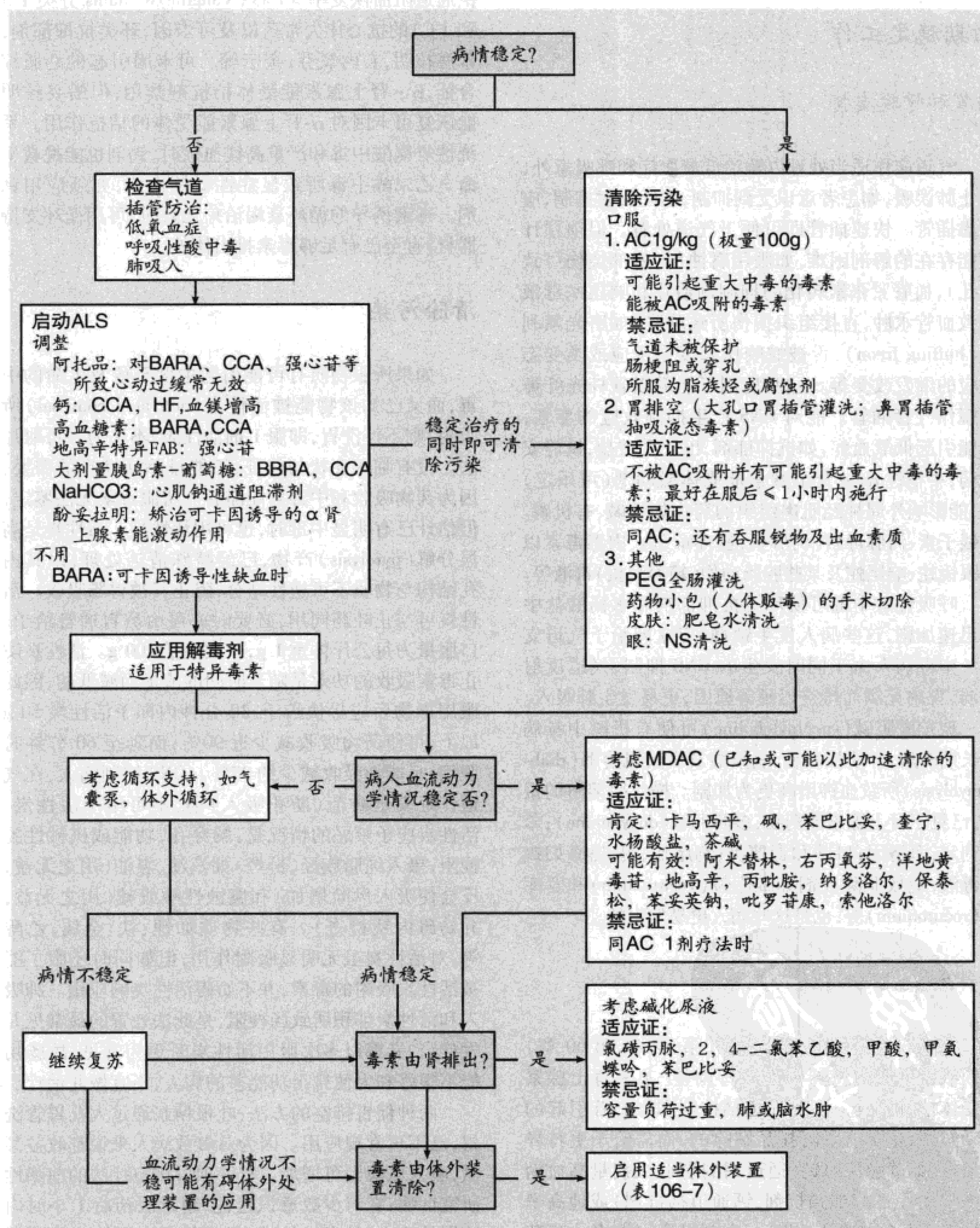


图 106-1 急性中毒的处理流程。AC = 活性炭;BARA = β-肾上腺素能受体拮抗剂;CCA = L-型钙通道拮抗剂;HF = 氢氟酸;MDAC = 多剂活性炭;NS = 0.9% 氯化钠溶液;PEG = 不吸收性聚乙二醇溶液。

初期稳定工作

插管和呼吸支持

气道应作适当处理以矫治低氧血症和呼吸意外，防止肺误吸，如患者意识受到抑制，呕吐反射抑制，应考虑插管。快速插管即可便于气道处置。但须预计可能存在的解剖困难，如服用腐蚀剂（咽部烧伤可致穿孔），血管紧张素转化酶抑制剂治疗和响尾蛇毒液所致血管水肿，直接组织损伤所致肿胀[如磨光氟利昂（huffing freon），舌被蛇咬伤]，变态反应或类变态反应的继发改变等。这些病例可能需以软杆光纤鼻咽镜作气管插管。能对 CNS 产生抑制效应的毒素，都能引起低氧血症，如抗抑郁剂，巴比妥酸盐，镇静安眠药，中枢性 α_2 - 肾上腺素能受体激动剂（可乐定）等，能影响外周神经肌肉组织的药物如烟碱、有机磷、马钱子素、河豚毒素（河豚鱼，蓝环章鱼）、肉毒毒素以及眼镜蛇、响尾蛇及某些腔肠动物（箱养海蜇）毒液等。

呼吸性酸中毒可使环类抗抑郁剂和水杨酸盐中毒迅速加剧，这些病人发生镇静，应立即给予气道支持。中毒病人由于同时发生的 CNS 抑制、气道反射削弱、胃内充满而排空迟延等原因，更易发生肺吸入。

琥珀酰胆碱（succinylcholine）可使有机磷中毒病人长期麻痹，并使强心苷、氢氟酸及横纹肌溶解（rhabdomyolysis）所致血钾增高更为加剧。横纹肌溶解的报道，已见于肾上腺素能药物；多西那敏（doxylamine）；苯环利定；海洛因；口蘑和毒蕈类；响尾蛇、蝎、黑寡妇蜘蛛毒液；短效非除极剂如维库铵（vecuronium）和罗库铵（rocuronium）等，也是这些病人更易发生的。

心律和心率

常规心血管急症处理程序（第 59 章，第 60 章）必须根据引发的特异毒素进行调整。β - 肾上腺素能受体拮抗剂、L - 型钙通道拮抗剂和强心苷引起的心动过缓，是不能以阿托品解除的，而需给予更特异性治疗，如静脉注射钙（通道）拮抗剂、大剂量高血糖素（β - 肾上腺素能拮抗剂，钙通道拮抗剂）或地高辛特异性 Fab 抗体（强心苷）。大剂量高血糖素 - 葡萄糖疗法，能有效防止人类由 β - 肾上腺素能受体拮抗剂和钙通道拮抗剂中毒所致心肌阻抑和传导异常。静脉注射碳酸氢钠，能矫治以下药物所致传导迟缓：钠通道阻滞恢复率 >1 秒（Vaughm-Williams 分类 Ⅰ A 和 Ⅰ C）的抗心律失常药以及可卡因，环类抗抑郁剂，苯海拉明，右丙氧芬，奎宁等。可卡因引起的心肌综合征，β - 肾上腺素能受体拮抗剂禁用，但酚妥拉明能恢复可卡因对 α-肾上腺素能受体的拮抗作用。系统性氢氟酸中毒和严重高镁血症时，钙剂也能挽救生命。乙二醇中毒所致显症性低钙血症，亦须应用钙剂。毒素诱导的循环衰竭治疗无效时，可用循环支持器材，直至已有足够毒素排出体外。

清除污染

如果所服物质有可能引起中度至危及生命的中毒，而又已知该物能被活性炭（activated charcoal）所吸附，则不经洗胃，即服 1 剂活性炭，不失为一可取疗法。没有临床症状与体征，不能排除活性炭的需要，因为药物吸收和中毒可能滞后。所服毒素无法鉴定，但估计已有明显中毒时，也可用活性炭。活性炭是高温分解（pyrolysis）产物，已经特殊清洁处理，以其内孔结构与物质不可逆性结合，阻止其被胃肠吸收。活性炭可与止吐药同用，必要时亦可由鼻胃插管给予。口服量为每公斤体重 1 g，一次极量 100 g。活性炭防止毒素吸收的功效是随着时间的流逝而减低的，因此服用毒物后应尽快给予，30 分钟内即予活性炭 50 g 以上，可使药物吸收减少近 90%；而延至 60 分钟时服用，只能使吸收减少约 37%。CNS 抑制病人，在气道作好安全防范（防止吸入）前，不可给予活性炭。活性炭应予禁忌的情况是：肠穿孔，功能或机械性肠梗阻，摄入纯脂族烃（链烃）如汽油、煤油（用之无益，反会使吸入风险增加）和腐蚀性酸或碱（用之无益，并妨碍内镜检查）。有些物质如锂、铁、金属、乙醇等，对活性炭虽无明显吸附作用，但如同时还服了能被活性炭吸附的毒素，并不妨碍活性炭的应用。肺吸入和活性炭郁积所致肠梗阻，是此法处置的最常见并发症，二者都以多次服用活性炭时更为常见，故肠功能不很好和大便排出功能差的病人，不宜做此治疗。

两种促胃排空的方法：吐根糖浆通过大孔胃管洗胃，已不再常规应用。因为对多数病人来说都收益甚微，吸入风险则可增加。有一项胃排空疗法的前瞻性研究证明：它对少数意识迟钝、超量服药后 1 小时内洗胃的病人，是有好处的，但其他研究则认为无论是以洗胃还是吐根糖浆促胃排空，与单用活性炭相比，皆无效益可言。但是如果病人所服毒素不能被活性炭吸附，又已知有明显致病性，发病率可观，或积极清

表 106-6

解毒剂及其适应证

解毒剂	适应证	说明
抗蛇毒(马)		
响尾蛇(多价抗响尾蛇抗毒血清)	响尾蛇,南美大水蛇,铜头蛇	剂量视中毒轻重而定。治疗终点:凝血病和系统效应消失,组织肿胀稳定。不良反应:荨麻疹,支气管痉挛,低血压,血清病(迟发性)
眼镜蛇	东部和得克萨斯:小尾眼镜蛇	无症状者根据咬伤病史决定用药。不良反应同响尾蛇多价抗毒血清
抗蛇毒素(Fab)*	响尾蛇类	比马抗蛇毒血清安全,治疗终点同。早期应用能减少软组织损伤。症状复发及凝血病需反复用药
毒蛛抗毒血清(马)	黑寡妇毒蛛	适应证为阿片类无效的剧痛和高血压
毒蝎抗毒血清(山羊)	毒蝎	只能由亚利桑那州提供
阿托品	氨基甲酸酯类 神经药 有机磷	制止口腔和肺分泌物过多是阿托品化的最佳指征
钙	钙通道拮抗剂 氢氟酸 血钾增高(强心苷除外) 血镁增高 血钙减低(如乙二醇)	**钙通道阻滞剂**:严重中毒时可能无效 **氢氟酸**:可由动脉或静脉注入,肢体暴露者作 Bier 阻滞 **强心苷**:可能诱发室性心律失常 **乙二醇**:矫治血钙减低症状;防止使用过多(增加草酸钙结晶)
依地酸钙钠	铅	血铅水平和临床症状决定是否需作解毒治疗。治疗前应给予水合氯醛
氰化物解毒包: 亚硝戊酯 亚硝钠 硫代硫酸钠	氰化物	亚硝戊酯须与持续氧合协调进行,并须在亚硝钠输注启动后应用;亚硝酸盐可能引起低血压和高铁血红蛋白血病;如病人血红蛋白 < 12 g/dL,亚硝钠剂量必须调整
去铁胺	铁	指征:病人已出现嗜睡、剧烈腹痛、血容量不足、酸中毒、休克;血清铁高峰水平 > 350 μg/dL 的任何有症状病人;长期治疗可致肺中毒。治疗应持续至病人情况稳定。初期治疗 15 mg/(kg·h) IV 不可超过 24 小时。如需进一步治疗,去铁胺输注应与停注交替进行(各 12 小时)
地高辛特异抗体片段(Fab)	地高辛 洋地黄 其他强心苷(如蟾蜍二烯内酯,夹竹桃)	监测 ECG 及血钾水平
二巯丙醇(BAL)	砷 铅 汞	不良反应:注射痛,发热,出汗,激越,头痛,流涎,恶心或呕吐,G-6-PD 缺乏者溶血,螯合必需金属
乙醇	乙二醇 二甘醇 甲醇 实验性:氟乙酸钠	可疑者应立即救治,不等血清水平的证实;在血透析中调整输注剂量
氟马尼	苯二氮草类 文拉法辛	苯二氮草中毒病人限制使用矫治呼吸不足、颅内压增高和癫痫发作风险(病人原有癫痫类病变或服用致痫毒素时)
叶酸(四氢叶酸) (亚叶酸)	甲醇 氨甲蝶呤	为该二毒物的必需治疗
甲吡唑	乙二醇 甲醇	可疑者立即救治,不等血清水平的证实;血透析期间频为调节剂量
高血糖素	β-肾上腺素能受体拮抗剂 钙通道拮抗剂	能引起呕吐;应先作好气道保护
胰岛素-葡萄糖	钙通道拮抗剂 β-肾上腺素能受体拮抗剂	病例组中收益;恢复期可能发生低血糖
高压氧	一氧化碳 实验性:四氯化碳,氰化物,硫化氢	如有昏迷、神经症候、胸痛、心律失常、低血压、妊娠或酸中毒,即须应用,无论碳氧血红蛋白水平如何

表 106-6

解毒剂及其适应证(续)

解毒剂	适应证	说明
亚甲蓝	产生高铁血红蛋白药物	如有症状(呼吸困难、意识改变)即须应用。首剂1%亚甲蓝1~2 mg/kg(0.1~0.2 mL/kg)5分钟给予;症候复发时可再用。极量7 mg/kg(0.7 mL/kg) G-6-PD缺乏者可致溶血
N-乙酰半胱氨酸	对乙酰氨基酚 实验性:四氯化碳,氯仿,薄荷油	服药后8小时内应用最为有效;服药后任何时候皆可启用,严重肝中毒时有益
纳洛酮,纳美芬,纳曲酮	阿片类	某些阿片类药物(如右丙氧芬,喷他佐辛,芬太尼)可能须用较大量纳洛酮;长期或复发性症状可持续输注
奥曲肽	磺酰脲	必要时保持葡萄糖输注
毒扁豆碱	抗胆碱能药,如苯海拉明,曼陀罗,东莨菪碱	不良反应包括癫痫发作及缓慢型心律失常;环类抗抑郁剂中毒时禁忌
解磷定	有机磷 神经毒剂:沙林,VX	危及生命时首剂可以2分钟给予
维生素 B_6	乙二醇(理论上有效) 异烟肼 乙肼蕈类	维生素 B_6 可能制止癫痫发作,但病人可能仍处于昏迷境地(异烟肼,毒蕈类);苯二氮䓬类及苯巴比妥亦可用于发作的处理
碳酸氢钠	心肌钠通道阻滞剂,如环类抗抑郁剂,可卡因,右丙氧芬,钠通道阻滞性抗心律失常药($\tau_{recovery}$ > 1秒),哌啶吩噻嗪类(硫利达嗪,美索达嗪)	快速注射治疗(见正文),监测血液pH(最适pH约7.50);pH不可 > 7.55
	改变组织分布或加速排出:氯苯氧除莠剂,氯磺丙脲,甲酸,氨甲蝶呤,苯巴比妥,水杨酸盐	快速注射加持续输注(见正文);保持尿pH 7.5~8.0(血pH不可 > 7.55);监测ABG
二巯丁二酸(DMSA)	砷 铅 汞	口服螯合剂;不良反应有皮疹,AST和碱性磷酸酶短暂增高,胃肠不适等。对必需金属的螯合作用甚微
维生素K	抗凝剂如华法林,长效抗凝(杀鼠剂)	IV用药可能发生类变态反应

ABG = 动脉血气(分析);AST = 天冬氨酸转氨酶;BAL = 英国抗路易斯毒气剂(二巯基丙醇);DMSA = 二巯基琥珀酸,G-6-PD = 6-葡萄糖磷酸脱氢酶;$\tau_{recovery}$ = 药物阻滞恢复率。

除污染是使病人幸存的最佳机遇(如秋水仙碱,叠氮化钠,氟乙酸钠),则经灌洗(偶为经吐根糖浆)的胃排空法可能还是有利的。清除液体毒素如乙二醇,鼻胃插管清除内容时可能发生吸入。胃排空的禁忌证包括禁用活性炭的情况、出血素质和吞服锐器。意识混浊和呕吐反射(咽反射)障碍病人,洗胃前应先作气管插管,以保护气道。胃排空的重大并发症有肺吸入、食管撕裂和穿孔、喉痉挛(灌洗时)等。

对缓释型药物、不被活性炭吸收的药物和以人体偷带毒品(吞服违禁药),现在主张以不吸收性聚乙二醇(polyethylene glycol)溶液作肠灌洗。最常见的并发症是呕吐。始量500 mL/h口服或由鼻胃管给予,如能耐受,调整至2000 mL/h,治疗需持续至直肠内容清净。个别贩毒者因发生药物中毒症状而需手术处理。这些偷带的毒品小包,切不可尝试内镜下清除,因为毒品包装可能破裂。

解毒药

有特异疗法的毒素很少(表106-6)。虽然对某些毒素来说,解毒剂治疗可能是必不可少的,但应用解毒剂,仍不能代替积极的支持疗法,有些病人还须借重体外排毒。

促进排出

有3种方法加速毒素或药物排出体外:(1)口服多

表 106-7

能由血透析或血灌注清除的常见毒物

毒物	指征	技术	说明
乙二醇	血清水平≥50 mL/dL,或水平较低,但同时伴有代谢性酸中毒并有终器中毒征象	HD	正在接受甲吡唑、肌酐清除率及酸碱状态正常的病人可能无需作此处置
锂*	临床指征	HD	临床指征是 CNS 中毒表现(如意识混浊,共济失调,昏迷,癫痫发作)
甲醇	血清水平≥50 mL/dL,或水平较低,但同时伴有代谢性酸中毒并有终器中毒征象	HD	在有甲吡唑或乙醇的情况下消除半衰期长(30.3~54.4小时),因此即使无代谢性酸中毒及终器中毒征象一般亦须处置
苯巴比妥	临床指征	HP 或 HD	罕有必要,除非病人虽经积极支持疗法血流动力学情况仍不稳定;清除率 HD 优于 HP
水杨酸盐	**急性中毒**:血清水平≥100 mg/dL,或虽<100 mg/dL 但有临床指征 **慢性中毒**:任何临床指征	HD	随着中毒水平的加剧,血清蛋白结合度下降,可供 HD 清除的游离水杨酸盐量增多;临床指征为有以下一种以上表现:意识状态改变,癫痫发作,肺水肿,顽固性酸中毒,肾衰竭
茶碱	**急性中毒**:血清水平≥90 μg/dL,或虽<90 μg/dL 但有临床指征 **慢性中毒**:血清水平≥40 μg/dL,虽经 MDAC 处置未见下降;任何临床指征	HP 或 HD	临床指征:癫痫发作,低血压,室性心律失常;清除率 HD 优于 PH

* 血透析滤过法(hemodiafiltration);此法处置的临床优点尚无所知。CNS = 中枢神经系统;HD = 血透析;HP = 血灌注;MDAC = 多剂活性炭。

剂活性炭;(2)碱化尿液;(3)体外清除。还有一种办法即口服离子交换树脂聚苯乙烯磺酸钠(降甲树脂)(sodium polystyrene sulfonate)和考来烯胺(cholestyramine),已实验性用于加速锂、地高辛、洋地黄毒苷和有机氯的排出,但临床作用有限。

口服多剂活性炭的理由是吸收残留于胃肠道中的任何毒性物质(如缓释型药物,吸收迟缓的药物);破坏毒素的肠肝和肠肠再循环;增加半衰期长、分布容积(volume of distribution)<1.0 L/kg 体重、蛋白结合率低的药物排出。现有资料证明此举能加速卡马西平、砜剂、苯巴比妥、奎宁、水杨酸盐和茶碱的排出,但多剂活性炭口服,对阿米替林(amitriptyline)、右丙氧芬、洋地黄毒苷、地高辛、丙吡胺(disopyramide)、纳多洛尔(nadolol)、保泰松(phenylbutazone)、苯妥英、吡罗昔康(piroxicam)、索他洛尔等,亦可收效。不过加速排出,是否能使发病率和死亡率减低,尚未作过临床对照试验。一般建议活性炭平均剂量12.5 g(首剂后),每1,2,4~6 小时一次(上剂后)。活性炭1剂疗法的禁忌证,也可用于多剂疗法。已报道的并发症有肺吸入,肠梗阻,以及多剂疗法同时服用泻剂时的液体和电解质紊乱。

尿液碱化,能促进弱酸类由胃排出,如氯磺丙脲(chlorpropamide),2,4－二氯苯氧乙酸,甲酸,氨甲蝶呤,苯巴比妥,水杨酸盐等。在碱性尿液中,弱酸主要以解离状态存在,管周未解离酸则向肾小管内弥散,以取得平衡(Fick 原理)。而通过肾小管的经常性尿流则因阻止平衡的建立,促使弱酸从管周液向管内不断弥散,从而增加肾的排出。静脉注射碳酸氢钠即可使尿液碱化,首剂每公斤体重1~2 mEq,以后以碳酸氢钠3支(150 mL)(每支44 mEq/50 mL)加5%葡萄糖液850 mL,以正常维持性输注速度的2~3倍输入。每小时都要校正尿液 pH,把输注调整至保持尿 pH 为7.5~8.0水平。还需同时给钾,以防发生低钾血症,否则由于远端肾小管分泌氢离子以交换钾(第113章),尿液又会变酸。血清 pH 亦需监测,以防发生过度碱血症。此疗法的禁忌证是容量负荷过重和脑或肺水肿。横纹肌溶解病人增加弱碱(如苯丙胺)排出,已不再推荐尿液酸化疗法,因有发生肾小管肌红蛋白沉淀的风险。

体外清除技术,能促使少数表现为单室动力学(single-compartment kinetics)、分布容积<1 L/kg、内源性清除率<4 mL/(min·kg)的药物与毒素的排出(表106-7)。以血透析方法清除时,毒素须为水溶性,分子量须<500 D,且蛋白结合度低。用血灌注(hemoperfusion)法时,毒素分子量须<10 000或40 000 D(视滤材而定)。少数情况下,体外清除也被用于氨基糖苷类、阿替洛尔、溴化物、卡马西平、二甘醇、异普萘洛尔(isopropanolol)、镁、二甲双胍(metformin)、氨甲蝶呤、苯巴比妥、普鲁卡因胺、N－乙酰普鲁卡因胺、索他洛尔、丙戊酸和水合氯醛等。

推荐阅读

Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. Lancet, 2002, 359: 558 – 563.
血中乳酸水平作为对乙酰氨基酚所致急性肝衰竭转归预测因素的队列研究，结论为可能是提示存活的最佳指标。

Ford MD, Delaney KA, Ling LJ et al. Clinical Toxicology. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
专著:《临床毒理学》，包括常见毒物的病理生理、临床表现和处理等资料。

Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl J Med, 2001, 345: 351 – 358.
可卡因不良反应的病理生理和处理，以及与β－肾上腺素能受体拮抗剂治疗有关的并发症。

Weber JE, Shofer FS, Larkin GL, et al. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. N Engl J Med, 2003, 348: 510 – 517.
作者等就可卡因相关胸痛的短期观察方案认为肌钙蛋白1正常、无新发缺血性心电图改变出现、无心律失常、无复发症状的病例，观察9～12小时即可。

（王贤才，范 鲅 译；王遇春 校）

第107章

电损伤

Basil A. Pruitt, Jr

流行病学

电损伤(electric injury)是电流造成的组织损害和坏死,程度不一,从细胞膜通透性(permeability)暂时增高至大量组织即发性凝固坏死。由此引起的临床结果包括生理性电传导系统紊乱(可能导致心肺停顿);强直性肌收缩(可致椎骨压缩性骨折)(compression fractures);迟发性组织损害(如白内障的形成)等。世界各地用电日多,电损伤的发生也在增多。电损伤的确切发生率现仍未详,据美国保健中心和疾病控制中心估计,每年因外伤而住院的病人中,约52 000人是由于电损伤。美国部队烧伤中心的住院病人中,约3.5%与高压电损伤有关;在其他医疗中心里,与电损伤有关的住院率自0.04%～6.7%不等。此外,每年还有300～350人被雷电击伤,其中约30%受击者死亡。

病理生理

周围情况、接触时间、电流途径和类型(交流电时电流频率)和电压等,都影响电的组织效应。电压>40 V即潜含危险,电压增至1000 V时,发生猝死和远处组织损伤的可能性增加。电压>1000 V,即被认为高压(high tension),能立即造成严重组织损伤。交流电比直流电危险,因为它可能造成心脏停搏、呼吸终止,还有肌强直效应,患者因此而不能中断与电源的接触。交流电频率增至每秒60周以上时,组织损伤减少。电流通过人体接触点间的路线,在确定组织损害上甚为重要,通过心脏和脑呼吸中枢的电流是特别危险的。从手到足的电流虽仅100 mA,亦可造成心室纤颤。让病人迅速脱离电源至关紧要,因为组织损害是随接触时间的长度而相应增加的。电流接触点的电阻受外界情况的影响,电流通过干燥而厚实的掌、跖皮肤,遭遇的电阻比因出汗或其他液体而被湿润的皮肤大。

热是电损伤时组织损伤的主要媒介,损伤轻重与电压及接触时间有关。低压电流引起的组织损伤差异,是由于不同组织对电流的阻力各异所致(神经组织电阻最小,血管、肌肉和皮肤居中,骨最大)。人体所有组织和液体都能导电,骨和皮肤间的软组织可以看作容积导体。热是作为电压减低和每单位截面电流(即电流密度)的函数而产生的。电流密度与组织截面的反相关性可以解释高压电损伤时,何以严重损伤多发生在指(趾)和四肢,而躯干则很少发生重大损伤(彩页6图107-1)。接触电压<1000 V时的损伤有充分自限性,因为接触点处电流密度最大,该处皮肤受到严重损伤而焦化,电阻迅速增高,而使电流通过减少。但如电源>1000 V,产生的电弧极为剧烈,由于电流保持于相对稳定水平,组织破坏大为增加。经关节屈面产生的电弧,可使这些区域的皮肤烧焦,甚至点燃病人的衣服。电流停止后,受热组织就像容积辐射一样,冷却不均,浅表部位比较深部位冷却快,因此深部组织更易发生严重损伤。

低压直流电流也能造成组织损害,如接触汽车蓄电池电极(battery terminals),或有缺陷或使用不当的医疗设备(如电手术器材、体外起搏装置、电除颤器等)。据报道,进行带高压凝固设备的腹腔镜检查时,直流电损伤特别常见。

临床表现和诊断

低压电损伤能引起心肺停顿,高压电损伤时更为

常见。大量组织坏死释出的钾，也足可使心功能失常。由于复苏或电损伤后24～48小时尚可发生心律失常，因此所有遭受高压电损伤的病人，在最后由心电图证实心律失常后，至少尚须持续心电图监护48小时。高压电损伤病人如果深部组织损伤和水肿隐而不显，以致对液体的需要估计不足，复苏不足，就会发生尿少和肾衰竭，不仅如此，如不保持适当尿量，肌肉和红细胞破坏释出的血色素(hemochromes)也会在肾小管中沉淀下来(第109章)。

高压电损伤常使受累肌区上覆筋膜水肿，影响区内肌肉和远端未受烧伤组织的血液供养。患肢手术探查和由筋膜切开术(fasciotomy)解除受累肌区内压力的临床指征是远端未烧伤皮肤或指(趾)甲毛细血管再充盈差，远端未烧伤皮肤青紫，肌区触之石样坚硬，多普勒超声检查远端动脉搏动性血流减弱或消失。患区插管测压≥30 mmHg，提示须立即解压。如临床征象符合深部组织损伤，但大血管搏动仍完好，则可由动脉造影来决定是否须作手术干预，包括患肢的截除。动脉树"修剪"样缺失(pruning)，且患肢肌肉内营养性分支密度减低，据此即可确定所需截肢水平，切除已发生不可逆性损害的肌肉。现已提出氙(Xe)－133"冲洗法"测定的每100 g组织每分钟肌肉血流量1 mL，是可使组织存活的最低需要量。

所有高压电损伤病人，入院时和以后安排的时间内，都要作周密的神经系统检查，一切神经缺失征都要充分落实。中枢和外周神经功能失常，伤后可能立即恢复，反之，不是直接受伤的神经，立即和早期发生的功能缺失则常能自愈(运动神经对非破坏性损伤比感觉神经更为敏感)。较晚期发生的多神经炎综合征，可在远离触电处诱导末梢神经功能缺失。脊髓的直接损害立即引起缺失征，但它比后期发生的功能缺失更多是暂时性的。迟发性脊髓功能缺失可以四肢麻痹(quadriplegia)、偏瘫(hemiplegia)、局限性神经缺失和上行性麻痹、横贯性脊髓炎(transverse myelitis)甚至肌萎缩性侧索硬化样综合征(amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome)等形式出现。电损伤后迟发性感觉异常和神经功能失常的原因现仍未详，有人认为与接触毫伏电场("电造孔"，electroporation)发生的细胞膜通透性增加和细胞内容物丧失有关。

远处脏器损伤

电损伤后直接肝损伤、局灶性胰和胆囊坏死、肠穿孔等都有报道，但均罕见。中至大血管迟发性出血虽被归咎于电损伤所致动脉炎，但与此关系最密切的，似乎是受伤组织清除不足和清创后暴露干燥所致血管壁坏死。

脊旁肌强直性收缩，可能造成椎体的压缩性骨折。长骨和颅骨骨折则可能是电击后摔倒造成的。

迟发性脏器损害

高压电损伤已被认为与以后发生白内障(cataracts)有关，头、颈部位触电时最为常见。电伤后可能很快发生白内障，但更多是在3年以后出现。少数患者伤后前房可能立即见到剥脱的碎屑。胆石症和胃肠功能失常，高压电损伤后亦有报道，但多数中心都未发现二者的发生增多。

治疗

心肺暂停应立即进行心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation；第60章，第61章)。尿中血色素浓度高的病人，应将尿量保持在每小时75～100 mL，以利排出(第109章)。如尿中血色素未立即消失，或虽经复苏输液，且输注速率已达由烧伤程度和病人体重估计所需2倍(第108章)，仍处于尿少状态，即应静脉注射甘露醇(mannitol)，首剂25 g，以后每升静脉输液中加甘露醇12.5 g，直至尿中已无色素排出。血钾增高可按其他高钾血症时矫治(第112章)。

如电损伤只限皮肤和皮下组织，局部应用抗菌乳膏如磺胺米隆(Sulfamylon)烧伤乳膏每日2次，直至清创。磺胺米隆中的抗菌成分醋酸甲磺米隆(mafenide acetate)，立即透入无生机组织，限制细菌增生。一俟复苏成功，血流动力学情况恢复稳定，应对损伤严重的肢体及其他组织坏死区进行手术探查。对重要组织的生机和深部组织损伤程度作出评估，以决定是否需要截肢。无需截肢的病例，应将所有坏死组织清除，以消除血钾增高的来源，也使感染风险减低。要特别注意检查骨周肌肉，因为此处肌肉在浅层肌肉覆盖下，散热迟缓，也可能发生坏死。清创或截肢后，手术创口应以敷料覆盖，但不要缝合，还要作好24～72小时后再探查创口的安排。此时如有残余坏死组织再予清理，再根据创口情况、大小和部位，以植

皮、组织转移或生物敷料关闭。

雷电伤

雷电袭击的时间虽短(1/1000~1/100秒),电压则可高达10亿V,产生的电流约12 000~200 000 A。雷击时数毫秒中耗散的温度可达30 000℃。

雷击时常见的心肺停顿,可能是心搏停止(asystole)或心室颤动(ventricular fibrillation)造成的。心肺复苏必须立即进行,据报道有些病例在生命征象似已消失15分钟以上仍能恢复。虽然急性心肌损害征象可能出现较迟,但持续性和复发性心电图改变并不常见。伤后患者常立即陷于昏迷,但数小时内一般都能恢复。闪电麻痹(keraunoparalysis)的特征是感觉异常和麻痹,常累及下肢,一般在雷击后数日发生,常伴有血管舒缩障碍,一般都呈暂时性。肌红蛋白尿(myoglobinuria)罕见,如有,按前述其他电损伤时处理。雷电损伤亦可发生鼓膜破裂和听力缺失。躯干和肢体近端由雷击所致皮肤烧伤常像水溅的树枝状和蜘蛛状,一般都很浅表。趾端小环状金属烧伤也常见,即**趾尖征**(tiptoe sign)。皮肤斑纹和其他血管收缩征曾被认为是雷电损伤的特异表现,充分复苏下亦常消失。由于强调立即实施心肺复苏,在现代治疗下,死亡率已大为减低,2/3雷电击伤病人现在都能获救。而且幸存者中,持久性神经缺失和长期问题也相对为少。

预后

心肺和液体复苏结合对肢体组织压的周密监测和创口处理,已使雷电和高压电损伤病人获得最大程度的组织成活,存活率增高。10年中美军烧伤中心收治的127例高压电损伤中,只有28例(22%)出院时留有持久性神经缺陷。

推荐阅读

Duman H, Ergin ER, Turegun M, et al. Bilateral free myocutaneous latissimus dorsi flap repair of the upper limb amputation stumps due to electrical injury. Burns, 2003, 29: 87-91.

有关组织破坏性高压电损伤的当前诊断与治疗的简要评述。

Muehlberger T, Vogt PM, Munster AM. The long-term consequences of lightning injuries. Burns, 2001, 27: 819-823.

长期随访证实雷电击伤的总体结局甚佳,与雷电击伤有关的缺陷及长期问题遗留甚少。

Theventhiran J, O'Leary MJ, Coakley JH, et al. Pathogenesis and recovery of tetraplegia after electric injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71: 535-537.

电损伤后四肢麻痹的发生机制和恢复。由于神经功能恢复需时甚长,因此认为电伤的广泛性多神经病当是非温度性机制(如电造孔)所致。

(王贤才,范 鲲 译;王遇春 校)



第 108 章
外伤和烧伤医疗的内科方面

Robert H. Demling
Jonathan D. Gates

外　伤

流行病学

外伤(trauma)是美国所有年龄人口中居第 3 位的死亡原因(第 15 章),仅次于癌瘤和动脉硬化。而在 1～44 岁年龄段的儿童、青少年和成人中则是死亡的主要原因。

美国每年因伤致死的在 140 000 人以上,因伤而致永久残废的还要高出 1 倍。致死性损伤为三峰分布(trimodal distribution)。所有死亡病例中,约半数是在伤后数分钟内死于心脏、大血管撕裂所致大出血,或为灾难性神经损伤。这些人没有足够时间进行医疗干预,以改变不幸结局,减少这类外伤的相关发病率和死亡率,只有预防和教育(第 15 章)。死亡病例中,约 30% 是在伤后数小时内死于气道梗阻、休克和神经功能失常。因此这个时段及时进行内科或外科治疗,最有可能改变病人结局。在这第二时段内,主要死亡原因是硬膜外和硬膜下血肿,胸部损伤,肝撕裂,脾破裂,盆腔骨折,以及多发性损伤综合征引起的大量失血等。外伤死亡的第三高峰是数周后发生的多系统脏器功能失常和致死性感染。这种迟发性系统反应与最初伤害、个人对损伤的反应和伤后其他并发症的综合影响等有关。

汽车冲撞、骨折和坠落,是美国外伤的主要原因。每年发生的汽车事故约 400 万件,以此住院者约 500 000人,死亡约 42 000 人。15～34 岁交通事故致死者中,约 50% 与饮酒有关(第 17 章)。每年死于枪伤(故意和非意愿性)的 35 000 人(第 15 章)。所有外伤死亡中,约 8% 与坠地有关,所有与外伤有关的住院中,约 1/3 是从高处坠地的。

外伤机制

外伤是个人由外力造成的结构或生理性改变,外力可能是机械性的,也可能是化学、电或温度性的。引起物体运动的力,必须被该物吸收或化解,以使该物减速。汽车以一定速度行驶撞击到某一不动物体时,就把巨大的能量传递给不动物体和汽车结构,使二者变形,直至汽车停下。车上的人同样遭遇这一作用力,因而可能造成不幸后果,迎头撞击时,司机还要向前运动,直至被车内物件阻挡,或因安全带或气囊的约束而被化解。减速力还作用于内脏。这些物理学原理,同样适用于高处坠落时的损伤。内部脏器可因挤压、剪切或压迫作用而受到伤害。

贯通伤(penetrating injuries)是高速或低速发射物的动能造成的,枪弹击伤时,直接与枪弹接触的组织被击成一永久性腔洞,由弹道继续转移出去的能量,还在永久性径路外形成暂时性腔洞,即所谓冲击波效应(blast effect)。刀和锐器的单纯性刺伤(戳伤)(stab wound),是一种低速损伤,创伤只限于刺入径路本身,几乎不会形成暂时性腔洞,但是如果伤及重要组织结构,破坏性也不亚于高速损伤。

外伤的病理生理

生理性休克(第 102 章)是一种循环系统的异常改变,由于脏器灌注不足,不能发送足够的氧以维持有氧代谢。外周灌注不足,细胞缺氧,氧化磷酸化

(oxidative phosphorylation)变慢,细胞外液中 H^+ 离子聚集,引起代谢性酸中毒(metabolic acidosis)。处理外伤时的休克,首先要关注的是脏器灌注不足问题。其次是确定和治疗可能病因。外伤时的休克有4大类,即出血性、压迫性、神经源性、心源性;但是大多数休克的性质都是低血容量性的。肾上腺功能障碍(第248章)、过敏(第279章)和脓毒症性休克(第104章)较少,但也可能在恢复期发生。治疗目的是以充分氧合血液恢复细胞和脏器灌注。

失血性休克

失血性休克是失血所致心脏充盈压减低引起的(第102章)。失血量约占血容量10%时,心排出量尚能通过代偿机制得以保持。由于内源性神经和内分泌反应,外周血管收缩,把皮肤、肌肉和腹内脏器等非必需部位血液分流出来,保持心和脑的灌注。血容量丧失20%～40%时,心排出量减少,收缩压随之减低。由于血管内容量突然减低,尚须采取其他代偿机制,以保持灌注压即细胞外区间蛋白和液体向血管内区间转移。细胞外间隙容量较低而渗透压浓度(osmolarity)增高,可使液体从细胞迁出以事补偿。

必须注意区分病人是处于休克还是代偿性休克状态。初学者可能因为血压正常或无心动过速现象,而以为病人血流动力学情况还是稳定的,其实病人可能是处于部分代偿性休克的危险境地。对此保持高度警觉,积极推进诊断和治疗工作,就能减少隐性失血可能造成的危害,适当进行容量复苏以至手术矫治。

压迫性休克

压迫性休克(compressive shock)是肺或心脏受气体、液体或血液的外部压迫,影响右室舒张期充盈或充分换气和氧合而发生的。张力性气胸(第95章)和心脏压塞(第75章)就是压迫性休克的两种最显著形式。

张力性气胸(tension pneumothorax)时,胸膜腔内的空气阻碍同侧肺的扩张,迫使纵隔移位。上、下腔静脉受压,使右房和右室充盈不足,而使心排出量减低。鉴定损伤至关紧要。典型表现如同侧胸部呼吸音缺失,颈静脉充盈,气管向对侧偏移①等。处理为胸腔穿刺或插管,释出血胸张力下的气体。

心脏压塞(cardiac tamponade)是心腔受心包腔中血液压迫所致。正常情况下,心包腔是一个潜在间隙,所含心包液不到50 mL(第74章)。贯穿心包和心脏的胸壁外伤,在心包上造成的裂口可能太小,不能使汇聚的血液逸出;血液聚集在已无顺应性的心包囊时,压力就会直接传递到心腔。外部压迫使心腔舒张期充盈受限,心搏出量(stroke volume)减低。如有心前区和上腹附近创口、低血压、心动过速、颈静脉充盈和心音微弱等征,应想到心脏压塞。治疗为立即由心包穿刺排出心包腔内液体,再作胸骨或左胸切开术。

神经源性休克

脊髓颈或上胸段完全损伤,可能发生交感神经缺失征,表现为外周血管舒缩张力的丧失(第430章)。任何外伤病人,如无活动性出血而血压下降,都应想到神经源性休克(neurogenic shock)。但即使在完全性高位脊髓损伤时,也只有约20%病例发生此型休克。运动或感觉部分缺失的病人,很少会有神经损伤直接引起的低血压。

心源性休克

心源性休克(第103章)是泵衰竭所致末梢灌注的不足。它可能是心律失常、瓣膜功能失常或心肌收缩功能衰竭引起的。后者可见于心挫伤时,也可能是原有心肌损害、心功能储备已处于边缘状态的缺血性功能障碍。

外伤病人的治疗首先要开通静脉输注渠道,立即进行容积复苏。输液类型和速度,应由反映血管内容积缺失及失血程度的血流动力学稳定情况决定。通常把出血分为4大类(表108-1)。接通静脉渠道也能由此应用镇痛剂、镇静剂和抗生素。应用等渗晶体溶液和血制品进行复苏的速度,须由休克的最初程度或类别决定。通常按经验观察提出的“3:1”原则执行,即大部分失血性休克病人每失血100 mL约需输入电解质溶液300 mL,因为晶体须在整个细胞外区间达成平衡。

---

①原书为向“同侧偏移”,似误。

——译者

检查和治疗

外伤病人的接待和处理必须有序进行,以免发生混乱和遗漏危及生命的重要损伤。通常的规范作法是分为两步:初期检查是迅速诊断与处理危及生命的损伤;以后在二期检查中,再对整个病人进行深入、全面的检查,并作最终治疗。

初期检查

无论钝性外伤、贯通伤还是温度性损伤,初期即基本检查(气道、呼吸、循环)都是相同的。气道检查至关重要。所有外伤病人都应给氧,提高对外周组织的输氧量。如病人血流动力学情况不稳,或由于意识状态的改变或气道碎屑的存在,不能保持气道通畅,就应作气管插管(endotracheal intubation)。口腔导气管(oral airways)和鼻呼吸管(nasal trumpets)对外伤病人意义不大。插管时注意不要搬动颈椎,以防加剧尚未发现的颈椎骨折和韧带撕裂。不能作气管插管的外伤病人,应迅速由环甲膜切开术(cricothyroidotomy)控制气道。气管造口术(tracheostomy)作为次选项目实不可取,因为它费时更多,可能出血,特别是界标已因外伤而掩匿不显时。

初期检查应注意胸壁运动是否对称,两侧呼吸音是否相等并清晰可闻,胸壁有无摩擦音(crepitus)、稳定性缺失及压痛。如疑有张力性气胸或大量血胸(不是插管进入右主支气管所致),应在同侧前外侧第5肋间隙插入大孔胸管。此举既可诊断,亦可治疗。如回血达1500 mL以上,即提示同侧血胸内有重要损伤;初次流出这样的血量,或每小时由胸管流出血量200~250 mL,可能就要开胸探查。

临床根据颈动脉、桡动脉和股动脉搏动情况,确定循环功能。如毛细血管再充盈活跃(由暂压甲床观察),皮肤温热、灌注良好,即提示外周灌注甚佳。处于极端状态的病人,颈动脉搏动可能很难触及;意识状态改变;皮肤冷黏而皮色斑驳。检查期间,即可在肘前静脉插入大管径静脉短管,以输入生理盐水或Ringer乳酸液。

初期检查还应包括神经功能检查。格拉斯哥昏迷分级(Glasgow Coma Scale;第431章)把病人眼动、最佳运动反应和最佳语言反应分为1~5级,各项结果之和即为积分。

应对病人的所有损伤征象作出评估,包括作好颈椎防护的情况下,帮助病人翻身以检查背部。

二期检查

二期检查是从头到足趾的全面体检,检查气道,并对呼吸和循环是否通畅再次作出评估,注意是否有初期检查时未立即暴露的损伤及内部情况。此期应作必要的放射线、血液及其他检查(如心电图),插入Foley导尿管。

头颈部

神经功能检查应能确定是否有闭合性头部损伤征象(第431章)。注意有无颅和面骨骨折,眼、耳损伤。头部CT扫描的申请要从宽掌握。

颈前贯通伤的处理,尚有争议。按手术进入的难易,颈部在解剖上可分为3区:Ⅰ区是从锁骨向下至

表 108-1

失血性休克的分类和初步治疗*

	Ⅰ类	Ⅱ类	Ⅲ类	Ⅳ类
失血量(mL)	≤750	750~1500	1500~2000	≥2000
失血量(血容积%)	≤15%	15%~30%	30%~40%	≥40%
脉率	<100	>100	>120	≥140
血压	正常	正常	减低	减低
毛细血管再充盈试验	正常	阳性	阳性	阳性
呼吸频率	14~20	20~30	30~40	>35
尿量(mL/h)	≥30	20~30	5~15	微
意识状态	稍显焦虑	轻度焦虑	焦虑,模糊	模糊,嗜睡
补液(3:1原则)	晶体	晶体	晶体+血液	晶体+血液

* 按体重70 kg成人而言。

胸腔出口。此区损伤的病人,如病情稳定,应作动脉造影以界定损伤,拟定手术进路;血流动力学情况不稳定的病人,应立即进行手术探查。Ⅲ区是从下颌骨角至颅底。此区损伤的病人,血流动力学情况大多稳定。可由动脉造影、支气管镜检查、食管镜检查(有时是直接喉镜检查),了解损伤类型和程度。Ⅱ区为以上二区之间,即自环状软骨至下颌骨角。任何颈部刺伤都应由局部检查确定是否伤及颈阔肌(platysma muscle),如果是这样,就须手术探查。贯穿伤深达颈阔肌的病人,是应立即进行手术探查,还是先作非手术检查,由动脉造影及诊断性上内镜和支气管镜检,发现病变后再作手术干预,现仍有争议。静脉注射造影剂的螺旋CT扫描,有助于动脉损伤的界定,但血管造影仍是这方面检查的金标准。血流动力学情况不稳定的病人,应即复苏和手术探查,不再等待继续检查。

胸部

胸部危及生命的损伤有张力性气胸、大量血胸、心脏压塞(见前文)、连枷胸、开放性气胸、胸主动脉破裂等。连枷胸(flail chest)指多处肋骨骨折所致胸壁区段性不稳,吸气时所需负压把胸壁的不稳定区段牵拉向内,而胸壁其他部分则向相反方向活动。开放性气胸(open pneumothorax)时空气能经胸外创口进入胸膜腔。创口应以部分封闭敷料覆盖,插入胸管以防气体聚集,发生张力性气胸。胸壁大型开放性创口须气管插管、手术清创、胸管引流、胸壁稳定和关闭。有些胸部损伤如单纯性气胸、肺挫伤(图108-1)、肋骨骨折、小至中度血胸等,虽然一般应无生命之忧,但却



图108-1 胸部CT扫描显示两侧肺挫伤(箭头a)和胸水,左侧有小量气胸(箭头b)。

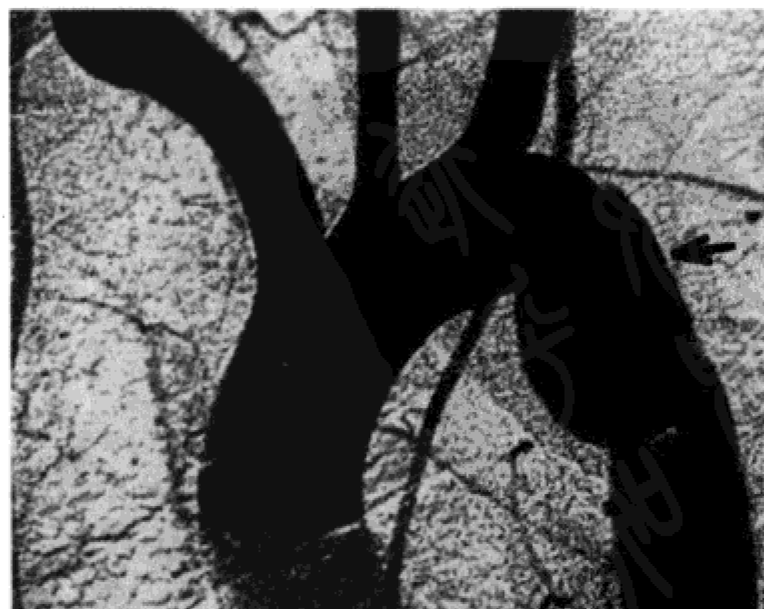

图108-2 直位胸片上的上纵隔增宽。注意主动脉结(箭头)的正常廓影丧失。

可能是造成肺功能失常和须予通气支持的主要病因。

所有外伤病人均应摄取仰卧胸片,检查肺野、纵隔外形和胸壁。胸主动脉损伤是严重加速-减速性损伤(severe acceleration-deceleration injury)时的可怕并发症,90%病例立即死亡,到达医疗中心的幸存者,常有一包裹性纵隔血肿,胸片上有如上纵隔增宽,主动脉外廓则可消失(图108-2)。过去这些病人都作动脉造影(图108-3),但现在都以胸部CT扫描来筛检此型损伤。包裹性纵隔血肿是不稳定的,须及时检查评估,可能时手术干预。

心肌挫伤

心肌挫伤(myocardial contusion)是外力以挤压、冲击或突然减速形式传递给心肌时造成的。由于在确定心肌挫伤上还没有一项可靠测试方法得到公认,


图108-3 图108-2所示病人动脉造影显示左锁骨下动脉下方胸主动脉破裂(箭头)。

因此真实发生率也很难明确。由于心肌损伤没有特异性临床病征,因此需要保持高度警觉。胸骨骨折、前部肋骨骨折和心肌挫伤(5%),伤后6~12小时内以恶性心律失常出现,左室损害足够严重时,亦可发生心源性休克。心肌破裂幸不常见,一般都在右室,因为它的肌壁较薄,又靠近胸骨。更常见的表现是心律失常和传导失常,同时心生物标志增高。心电图检查有ST-T波改变、室上性和室性心律失常、房室结功能失常等。超声心动图可见左壁运动失常,瓣膜功能失常,或有心包积液。没有证据表明须对心律失常进行预防性治疗。如异常改变轻微,对其他损伤紧急施行手术,似亦不致使发病率和死亡率增加。

冠状动脉损伤罕见。可能发生的血管损伤如撕裂,内膜破损并有夹层形成,血管痉挛等。后果和治疗都与动脉硬化性闭塞所致心肌缺血相似。

背部

神志机敏的病人,胸、腰椎触诊结合完整病史,即足以除外胸、腰椎骨折。如背部一直感到不适,或有提示可能发生损伤的机制,就应作脊柱放射线检查。

腹部

钝性和贯通性损伤机制都能伤及腹内容。腹内损伤的鉴定,只能通过体检。但如病人血流动力学情况稳定,腹部检查正常,别无其他须作手术修复的损伤,则由反复腹部检查、全血细胞计数和淀粉酶或脂肪酶水平,即足以认定。如对腹部检查是否正常或对病人的随访检查是否可靠有何疑义,就须再作进一步



图108-4 腹部CT扫描显示肝右叶损伤(箭头)。

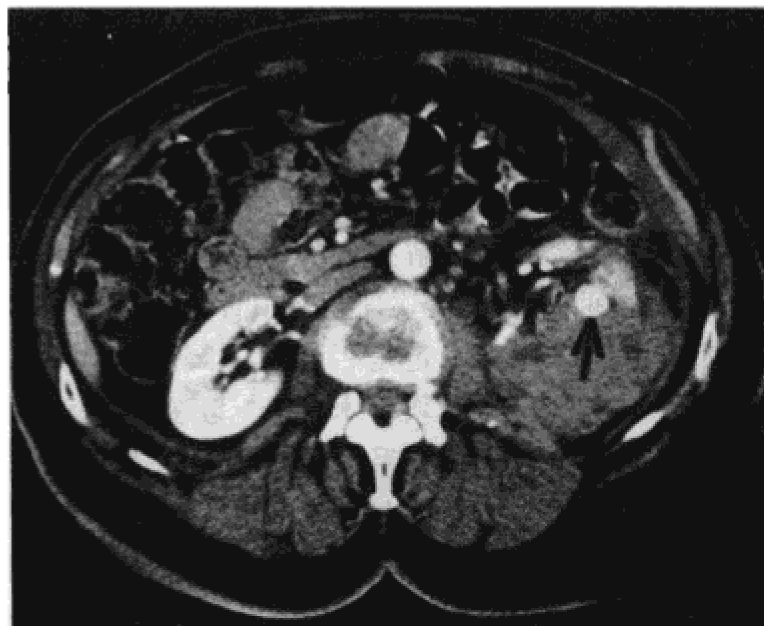


图108-5 腹部CT扫描显示左肾破损和腹膜后出血,包围破损的左肾,肾实质内有造影剂聚集。以上改变符合左肾动脉分支的假动脉瘤。

评估。

病情稳定的病人,腹部CT扫描已证明是确定腹内损伤的可靠方法(图108-4)。CT扫描能确定腹膜内和腹膜后损伤(图108-5),还能确定失血来源;涉及的问题是否须作手术探查,也能由CT协助解决。

最常受到损伤的腹内脏器是脾。左侧肋骨骨折、左上腹部疼痛或压痛,膈肌刺激所致左肩牵涉痛等,都能提示脾损伤。CT扫描能确定脾损伤程度和腹内游离血液的存在。血流动力学情况不稳,继续失血,CT显示高度脾损伤,都是实施脾切除术的指征,但最好是作脾缝合术(splenorrhaphy),以挽救损伤的脾,保留脾功能。

肝的钝性损伤常以右侧肋骨骨折和右上腹部压痛出现,有时还有腹膜炎。静脉注射造影剂的腹部CT扫描,可对肝损伤作出分类,明确损伤部位、深度以及血肿或撕裂范围。如无其他腹内脏器需要手术,大多数(85%)钝性肝损伤现在都能以非手术疗法成功处理。

聚焦腹部超声检查(FAST)已广泛用于外伤时腹内出血的鉴定。此法检查腹内游离血液的敏感性达95%,也能用于心包,而对血液和填塞情况作出评估。但FAST对出血来源和腹膜后组织的鉴定能力有限。孕妇外伤时也能应用,并能检查胎儿。

除FAST外,另一备择方法是诊断性腹腔灌洗。即在脐下中线作一小切口,深达腹膜,以从腹腔采取液样。如发现有血,即应剖腹查明出血来源。

腹前部贯通伤还须分为低速刺伤和枪击伤,因为二者的处理步骤是不同的。由于对刺伤一概进行剖腹探查的作法,获得阴性结果的很多,因此现在很多医疗机构是选择性对待。腹部刺伤后病情不稳定的病人,应立即在手术室进行探查。反之,病情稳定的病人,只需对创口进行局部探查,确定刺人深度。如创口深达筋膜,就须剖腹探查,以排除腹内损伤。如无切面检弹探子(正切觅弹器)(tangential trajectors),所有前腹枪击伤病人都应常规探查。

病情不稳定和有腹膜炎临床症候的病人,胁腹和后腹贯通伤应作剖腹探查。如病情稳定,无腹膜炎症候,则CT扫描及口服、静注甚至个别情况下的直肠灌注造影术,即有助于腹膜后组织、升或降结肠、十二指肠、胰、肾的损伤鉴定。

盆腔、会阴和臀部

临床盆腔检查是通过对盆腔前和外侧部压迫引起的压痛或发现骨失稳态进行的。直肠检查必不可少,以排除骨性碎片和血液。膀胱插管能确定血尿,并由尿量追查了解血管内容积状况。阴囊血肿、尿道口出血和前列腺松软,提示可能有尿道损伤,应先作尿道造影,再插 Foley 导尿管。一切重大外伤病人,都应摄取盆腔前后位平片,以排除盆骨和髋骨骨折。如有盆腔骨折,又有会阴创口,在另有证明前,都应看作开放性骨折。



图 108-6 腘动脉第一部单个枪伤,膝下无血流。注意患者还有股骨骨折。

不要疏漏或轻视臀部贯通伤,因为约 25% 病例同时尚有腹膜贯通伤,死亡率 5%。可能伤及的组织还有腹膜后直肠、膀胱、输尿管以及盆内大动脉和大静脉等。

四肢

注意触扪长骨,确定有无压痛和畸形。四肢关节都应检查活动范围。如有可疑,应作放射线检查。疑有血管损伤时,应作血管造影。

下肢是最易因直接损伤、长骨骨折、动脉损伤所致缺血或出血等原因而发生区限性肿胀(intracompartmental swelling)的。触诊时该区质地硬实,提示压力增高,可以直接测得,如确已增高,应作四区筋膜切开术。

肢体贯通伤如血肿仍在增大,或有活动性动脉出血,或动脉搏动消失,都应做手术探查。贯通伤致使搏动减弱或呈波动性,应作动脉造影以明确动脉损伤(图 108-6)。否则位于大动脉附近的肢体创伤即无需动脉造影,但该动脉供血区应注意观察 24 小时。

烧 伤

流行病学

美国每年约 1% 人口发生烧伤,在这每年 200 万例以上的烧伤中,约 1/4 需要受到医疗关注,由此造成的病废也很可观。

美国每年约 100 000 烧伤病人需住院治疗,其中死亡数在 10 000 例以上。最常受累的年龄段是 2~4 岁学步儿童和 17~25 岁青年人(一般是男子),儿童最常见的原因是烫伤,青年人则常为可燃性液体所致。组织结构性烧伤虽只占住院的 5%,但在烧伤相

关死亡中却占45%。据美国消防局估计,每年报告的火灾约260万件。

烧伤可分为烫伤、接触性烧伤和火焰烧伤等类。烫伤(scald burns)主要见于儿童,接触性烧伤(contact burns)和火焰烧伤(flame burns)则以成人居多。皮肤受伤的主要原因是接触高温,使体表组织受到破坏。火焰可以产生数千度高温,特别是在封闭空间里。由于水对热的传导比空气高出1000倍,因此引起深度烧伤所需的水温(120℉~130℉)低得多。

化学和电烧伤(第107章)虽常很严重,但在烧伤住院病人中不到5%。化学性烧伤的发生机制是酸或碱对皮肤蛋白的凝固。在化学物被大量水冲洗清除前,损伤一直都在进行,但却可能未被察觉,对此须有充分估计,以利早期诊断和及时进行有效治疗。

皮肤的解剖和功能

皮肤是人体的最大器官,新生儿为0.25 m^2,成人已达2 m^2 以上(第471章)。表皮(epidermis)的最外层是死亡的角质细胞,对外界起坚韧的保护性屏障作用。第二层角质层(corneum)较厚(0.06~0.12 mm),主要由纤维结缔组织构成。真皮(dermis)含有进入皮肤的血管和神经,以及具有专门功能的皮肤附件。真皮内有传递痛觉的神经末梢,因此部分厚度(partial-thickness)损伤时神经末梢暴露,疼痛剧烈。全层(full-thickness)烧伤时常无感觉,因为神经亦已破坏。

皮肤也是防止体热和液体(通过蒸发)丧失的屏障。汗腺(sweat glands)控制由蒸发丧失的热量,协助保持体温。皮肤也是防止感染入侵的主要保护屏障。皮肤还能感受触、压、疼痛、冷、热等感觉,丧失这种功能也将发生长期障碍。

治疗

烧伤病人在损伤过程中,要经历很多剧烈的生理和代谢改变。改变如此显著,以致医生可能会有这样的感觉,即随着病情的演化,时隔数日,就像面对另一位不同的病人。烧伤可分为4期,每期的生理和代谢特征都有很多不同:(1)复苏期(0~36小时);(2)后复苏期(2~6日);(3)炎症和感染期(7日至创口闭合);(4)康复和创口再塑期(入院至1年后)。

复苏期(0~36小时)

危及生命的气道和呼吸问题是要立即关注的,特别是烟雾吸入的损伤问题,尤须注意(第90章)。由于烧伤组织损失的是血浆,所以血容量不足(hypovolemia)也是初期的特征。对烧伤本身的关注,倒不是那样急迫的,只是应对烧伤的轻重和深度以及是否需作焦痂切除术(escharotomy)作出初步评估。创口处理是较后期要侧重考虑的问题。而此期对肺和循环异常的充分处理,正是为以后处理打下良好基础。

烟雾吸入损伤

烧伤病人治疗的首要任务是发现和治疗吸入烟雾所致损伤。根据起始症状和病理生理,可以把吸入损伤分为3种情况(表108-2)。

一氧化碳中毒

一氧化碳中毒(和有时见到的氰化物中毒)立即出现,在吸入现场症状即达高峰(第90章)。一氧化碳迅速取代血红蛋白中的氧,产生碳氧血红蛋白(carboxyhemoglobin),立即影响氧向组织的发送。在烧伤现场,碳氧血红蛋白水平即达高峰,半衰期约20分钟,治疗为100%氧。症状不一,从神志混浊至昏迷,给氧后即可恢复,除非已有严重缺氧性损伤。

烟中的氰化物(cyanide)迅速由肺吸收,引起系统性中毒。氰化物水平很难取得,但如有原因不明性碱

表108-2

烟雾吸入综合征*

烟雾吸入综合征*
一氧化碳(氰化物)中毒
高峰症状立即出现
症状是系统性的
声门上损伤
高峰症状出现迟(数小时)
问题是上气道水肿
声门内损伤
高峰症状发生迟(数日)
问题是下气道黏膜

缺失,即可认为是氰化物线粒体中毒所致,治疗是给氧并佐以硫代硫酸钠和维生素 B_{12}(hydroxycobalamin)。

声门上损伤

烟雾损伤声门上黏膜,是由于高热空气和毒素的联合作用。一般经数小时即可发现黏膜水肿,影响甚至可能阻塞上气道。故如直接喉镜发现明显水肿,应早期气管插管,特别是在以后复查中发现水肿还在加重时。上气道水肿一般可在3~4日后恢复。

声门内损伤

吸入气体中的毒素和烟灰颗粒伤害气管支气管黏膜,但热力一般不会到此水平(第90章)。损伤程度决定于化学物质的毒性和接触时间。症状不一,从暂时性支气管痉挛到气道黏膜腐脱,后者可致栓塞和感染。支气管镜如发现红斑、水肿,即提示已有损伤发生,但损伤程度及何时恢复难以预料。

如症状加重,特别是气体交换早期即有进行性加剧趋势,即应作气管插管和正压通气(positive pressure ventilation)。防止呼吸衰竭,尚应加强肺的清洁护理。此期化解可能需经数日至数周。

烧伤休克和复苏

充分液体复苏,是抢救重大躯体烧伤的重要措施。血容量不足还能使原可存活的烧伤组织,很快转化为无生机的全层烧伤,而使死亡率更为增加。在烧伤中心的现代治疗下,初期容积复苏失败率已不到5%,即使是累及全身体表面积85%以上的大型烧伤。

烧伤后发生血容量不足的机制有二:烧伤创口内微血管通透性增加和体表烧伤组织渗透压浓度的增加。大量血浆从血管内向血管外转移。这种血管内液迅速丧失持续约24~36小时。

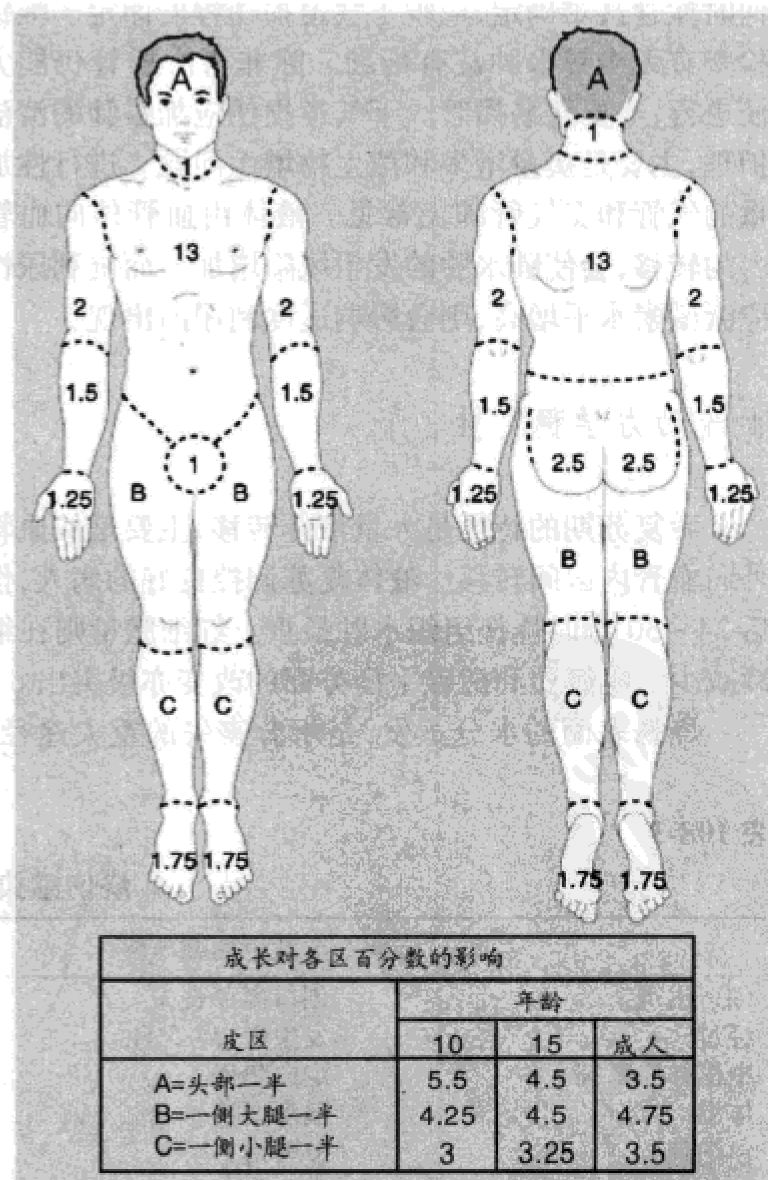
最初24小时须用等渗晶体溶液,最好是乳酸Ringer液,而大量生理盐水则将引起高氯血症性代谢性酸中毒。按每1%体表面积烧伤给予容积4 mL/kg之量输注,最初8小时内输入50%,以后16小时中再输完另50%。最初24小时选用等渗晶体溶液,是针对皮肤毛细血管对蛋白通透性的改变而拟定的。复苏输液中,还可加入白蛋白,以使血清白蛋白水平保持在2.5g/dL以上。急性损伤后液体的主要损失是水分,因为伤后皮肤已不能防止水分的蒸发。

烧伤创口

烧伤创口的初期处理,是根据皮肤的解剖特点和损伤所致功能缺失进行的。主要目的是减少局部损害的继续加重和由于屏障功能丧失而发生的系统性改变。因此早期治疗主要是中和烧伤源,防止体热耗失过多,确定烧伤程度,清创处理,局部应用抗生素以控制感染,保持组织灌注。

烧伤深度和面积的评估

烧伤有部分皮层与全皮层两种,前者为表皮和部分真皮烧伤,部分皮层烧伤又分浅、中、深三度,浅度只限于真皮的上1/3,中度已达真皮中1/3,深度时真皮只有部分尚能幸存。就治疗角度而言,深度部分皮



成长对各区百分数的影响			
皮区	年龄		
	10	15	成人
A=头部一半	5.5	4.5	3.5
B=一侧大腿一半	4.25	4.5	4.75
C=一侧小腿一半	3	3.25	3.5

图108-7 以全身体表面积的百分数表示烧伤大小的评估方法。

层烧伤与全层烧伤是相似的，都须作清创(wound excision)和植皮(skin grafting)。浅表性部分皮层烧伤的治疗是促成良好愈合，愈合是由毛囊残留的表皮细胞启动的。较大儿童和成人的烧伤大小，是以烧伤占全身总体表面积的百分数表示(图108-7)。

后复苏期(2~6日)

后复苏期的早期是从休克向代谢亢进期的过渡。一般说来，此期心肺情况都很稳定，因为创口炎症和感染尚未发生。早期清创和植皮就是在此期进行的。手术风险特别是失血和败血症(septicemia)风险都比以后明显为低，而在以后，炎症和感染都很常见。

肺的支持

患者可能需以气管插管，持续保持上气道的通畅。把病人头部抬高30~45度，可使水肿更快消失。何时撤管甚难确定，应视下气道损伤程度而定。喉镜检查有无声带水肿甚有帮助。除非再次插管仍能方便进行，不要轻易撤管。下气道损伤应加强肺的清洁护理，主要是痰量增多和微生物增生问题。进行性加重的气管和支气管肺炎常见。液体由血管外向血管内的转移，会使肺水肿的发生风险增加。而抗利尿性应激激素水平增高，则会影响适度利尿的出现。

血流动力学稳定性

后复苏期的特征是大量液体转移，主要是从血管外向血管内区间转移。液体复苏调控良好的病人，伤后24~30小时烧伤组织水肿最重。红细胞量则在继续减少。电解质和酸碱平衡方面的改变亦极突出。

烧伤表面的水分蒸发，是水分丧失的重大途径，一直持续到创面愈合。丧失量可由表面水蒸气压测算。正常皮肤的蒸气压(vapor pressure)是2~3 mmHg，全层烧伤时如焦痂质软水合良好，蒸气压可达32 mmHg。体表血流增加时，丧失率亦随之提高。每小时平均失水量可按下式推导：

$$\text{水蒸发量(mL/h)} = (25 + \text{体表烧伤\%}) \times (\text{体表面积 } m^2)$$

烧伤创面

以后数日，随着炎症的发生，创口将发生剧烈改变。特别重要的是虽已受伤但仍有生机的组织区带可能发生的改变。在血管活性炎症因素和局部感染影响下，创口局部微循环改变，可使这种缺血性区带转变为坏死区。

代谢亢进性脓毒症期(7日至恢复)

终末期的广泛性炎症，影响脏器功能，也使已有的脏器功能失常更为加剧。此时烧伤创口已有细菌进入，因此要特别注意创口脓毒症。由于非感染性动力亢进状态一直存在，因此诊断感染(无论是肺还是创口感染)都更困难。如有多系统脏器衰竭，也在此期发生。

烧伤创口感染

即使在局部或系统应用抗生素时，烧伤创口也绝不会是无菌的。如果细菌只是停留在创口表面，称为**移生**(colonization)。移生细菌可能是单一类型的，也可能是多微生物型。创口感染(表108-3)表明细菌已侵入下方活组织，诊断须由焦痂活检和定量培养(每

表108-3

烧伤感染的最常见细菌*

	金黄色葡萄球菌	铜绿假单胞菌	白色念珠菌
创口出现	创口肉芽丧失	表面坏死，黑斑	渗出极少
经过	发生慢，2~5日	发生快，12~36小时	发生慢，数日
中枢神经系统	定向障碍	轻度改变	常无改变
体温	显著增高	高或低	轻度改变
白细胞	显著增多	高或低	轻度改变
低血压	轻	常重	改变极微
死亡率	5%	20%~30%	30%~50%

克组织菌量 $>10^5$)。继续发展,存活组织及其血管皆被入侵,形成**败血症**(septicemia)。创口感染须系统应用抗生素。由于所有病人都处于代谢亢进状态;体温增高,白细胞增多,因此很难以系统症状来诊断感染。最好在第1周即把焦痂大致清除,以防烧伤创口脓毒症的发生。从烧伤创口最常分离到的细菌是金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),特别是在烧伤后第1周中。

代谢亢进状态

从第5~6日开始,代谢率逐渐增高,正常为35~40 cal/(m^2·h)[25 cal/(kg·d)],约于第10日增长1倍。烧伤后代谢率增长之大,远远超过其他任何严重损伤(包括脓毒症时)。增长幅度与烧伤大小相关。代谢亢进状态的特征是耗氧量增加,产热增加,体温增高,蛋白分解增多。体温从正常增至38℃~38.5℃,是由于激素环境改变,下丘脑体温中枢对体温的再设定(第296章)。

循环中儿茶酚胺(catecholamine)持续和显著增高导致代谢亢进,β受体阻滞剂治疗对此有保护作用。高血糖素(glucagon)和糖皮质激素持续增高,可使糖原异生增多,出现胰岛素抵抗状态。糖皮质激素增多还会促成严重分解代谢状态,特别是由于烧伤后合成激素(生长激素及睾酮)均已减少。

优化营养支持必不可少,可使净分解减少约50%。减低应激反应如创口闭合,控制疼痛、失热和血容量不足,可使代谢亢进状况进一步受控。热量需要可由间接热量测定法评估。由于能量生成95%以上都需要氧,因此氧耗量与代谢率是直接相关的。热量需要可按下式估算:

能量需要=(基础代谢率)×(1.25)×(应激因子)

烧伤面积10%时,应激因子为1.2;20%时为1.5;30%时为1.7;40%时为1.8;≥50%时为2。如活动水平明显增加,或另有应激情况(如疼痛剧烈),代谢率还会增高。

营养需要

糖类对大多数组织都是更为合适的燃料,但其用量有一限度,特别是对代谢亢进即脓毒感染的病人(第227章,第229章,第230章)。现在主张糖类输注量不要超过5~7 mg/(kg·min),即每日由糖类供热约1800~2000卡。糖类过多会促使脂肪生成,而它是需要能量而不是产生能量的。估算的热量需要约50%一般以葡萄糖给予,以节约氮。脂肪亦可用于供热,但脂肪提供的热量不应超过总热量的30%。蛋白质约占输注热量的20%~25%。每公斤体重1.5~2 g蛋白的常规估算量,对所有重大烧伤病人都是适用的。烧伤病人的资料提示氮热量100:1较好,而未受伤成人正常情况下用膳,此比率以250:1为宜。

必需维生素和微量元素

维生素A每日给予10 000~25 000 U,维生素C每日剂量约为1 g。微量元素锌,也是创口愈合所需的,烧伤时亦有损失,应以$ZnSO_4$补偿,每日2次口服,每次220 mg或45 mg每日注射1次。复合维生素B亦不可少,烧伤病人每日需要量约为每日推荐许可量(RDA)的5~10倍。其他微量元素的特殊需要量现仍未详。

营养给予途径

此期营养支持最好是由肠道给予,一般是平衡管饲和随意摄入相结合(第229章)。有些病人胃肠已无充分功能,如应用呼吸机和脓毒感染病人,有时即可陷此境地,如此即须由中心静脉进行胃肠道外高营养(parenteral hyperalimentation;第230章)。

推荐阅读

Herndon D (ed). Total Burn Care. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
有关烧伤治疗的专著。
Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. N Engl J Med, 2001, 345: 1223-1229.
严重烧伤后β受体阻滞剂对分解代谢的转复作用。作者等的研究证明普萘洛尔可使烧伤后肌肉蛋白分解减少。
Houshian S, Larsen MS, Holm C. Missed injuries in a level 1 trauma center. J Trauma, 2002, 52: 715-719.

分析1级外伤中心漏诊情形,发现约8%严重外伤在初步检查中被遗漏。

Kirkpatrick AW, Simons RK, Brown R, et al. The hand-held FAST: Experience with hand held trauma sonography in a level 1 urban trauma center. Injury, 2002, 33: 305 - 308.

手提式轻便超声检查能对腹部外伤迅速作出评估。

Mackenzie EJ, Hoyt DB, Sacra JC, et al. National inventory of trauma centers. JAMA, 2003, 289: 1515 - 1522.

外伤中心及其所能完成任务的概述。

Resources for optimal care of patients with burn injury. In Resources for Optimal Care of the Injured Patients. Chicago, IL, American College of Surgeon, 2000.

美国外科学会有关烧伤病人最佳处理的专题评述。

(王贤才,范 鲵 译;王遇春 校)

第109章

横纹肌溶解

Julia P. Kokko

横纹肌溶解(rhabdomyolysis)是骨骼肌破坏所致的一种综合征。本综合征的诊断通常依靠实验室检查,其特征为肌肉坏死。以前人们认为横纹肌溶解很罕见,但现在被诊断出的病例数越来越多,部分原因是人们越来越认识到在某些可能导致肌肉坏死的临床情况下(如运动、低磷酸盐血症、低钾血症、酒精中毒、脓毒症、药物过量),可能出现横纹肌溶解;部分原因是测量肌酸激酶(CK)和肌红蛋白(myoglobin)试验越来越成为常规试验。有一家主要为经济状况较差者提供服务的医院里,在3个月的时间内发现498人的CK增高至1000 IU/L以上,46名患者的CK升至10 000 IU/L,但均不伴有创伤。虽然还没有诊断横纹肌溶解的标准CK值,但CK值升至10 000 IU/L以上通常都表明有临床意义的横纹肌溶解;比起来,即使进行剧烈运动到筋疲力尽的程度,即使肌肉损伤造成相应的形态变化;CK也只是升高到1000 IU/L左右。但研究亦已证明,CK值的升高与肌肉损伤后的形态学改变之间无很大关联。

临床表现

详细询问病史对判断患者是否患有横纹肌溶解极为重要。虽然说,除了恶性高热和抗精神病药恶性综合征等极端的病例外,对急性期横纹肌溶解患者的处理方法是差不多的,但对这些患者的长期预防方法却千差万别,取决于造成这种病态的原因以及横纹肌溶解的分类(表109-1)。一个实用的方法就是将患者分为3大类:(1)单纯劳累性横纹肌溶解;(2)原有遗传性三磷酸腺苷(ATP)合成缺陷,劳累后横纹肌溶解加剧;(3)在某种原因(与运动有关或无关)后加剧的横纹肌溶解(表109-2)。

横纹肌溶解最常见的临床症状是肌肉软弱、疼痛、肿胀和痛性痉挛。可是,某些患者可以完全没有症状,诊断只能靠实验室检查作出。在表现肌肉症状和体征的患者中,最常受累的肌肉是那些与运动有关的肌肉。有些患者,尤其是那些并无运动史的患者,可以表现为全身的横纹肌软弱、疼痛。通常情况下,横纹肌溶解的症状是自限性的,因为肌肉自我修复的能力相当强。可是在最严重的横纹肌溶解病例,肌肉可以肿胀到压迫血管、神经,并导致不可逆的坏死,除非进行减压术或筋膜切开术。最常见的肌肉以外的并发症是代谢异常和急性肾衰竭。

横纹肌纤维一般有两种类型:Ⅰ型是富含肌红蛋白的"红"肌,通过需氧代谢产生ATP;而Ⅱ型是"白"肌,通过无氧代谢(糖酵解)产生ATP。前一个类型的肌肉更为粗壮,所以能耐久,也抗疲劳,多见于鸭子之类动物;而后一类型的肌肉通过用作力量的中间源,容易疲劳,见于鸡之类动物。人类具有两种类型的肌纤维;经过耐力运动训练的人体内,红肌纤维的百分比尤高。可是,两种类型肌纤维的细胞内构造相似,肉膜的破损可致细胞内容物漏入血浆,这就引起横纹肌溶解(图59-1)。举例说,肌肉坏死虽仅100 g,也大致相当于向循环中急性灌注了钾10~15 mEq。至于这样涌入循环的钾或其他细胞内组分能否作为代谢异常被检测出来,则主要当视循环和肾脏情况而定。

单纯劳累性横纹肌溶解

如果骑自行车,运动量相对较大(达到最大运动

表109-1

横纹肌溶解的分类

横纹肌溶解的分类
单纯劳累性横纹肌溶解
导致横纹肌溶解的遗传性缺陷
非遗传性、非劳累性横纹肌溶解

表 109-2

非遗传性、非劳累性横纹肌溶解的诱因

酒精中毒
磷酸盐缺乏
钾缺乏
各种细菌及病毒感染
药物(如可卡因、苯丙胺、抗精神病药、他汀类、蛋白酶抑制剂、贝特类)
毒物(如破伤风毒素、蛇毒、甲苯、口蘑类毒蕈)
直接损伤(如挤压伤、电击伤、烧伤)
缺血性损伤(压迫、镰状细胞病*)

*此处未将镰状细胞病列为遗传性疾病,原因是此处的损伤机制与遗传性三磷酸腺苷遗传合成缺陷无关。

量的80%),只要3次,每次15分钟,CK值就一定升高;光学显微镜下也能见到肌肉纤维损伤的表现。在缺乏训练的人和年龄较大的人尤其如此。所以,如果推定有些人没有任何激发因素,仅仅在运动后就出现横纹肌溶解,这也没有什么可奇怪的。对这些患者进行实验室检查,除CK升高和明显的肌球蛋白尿以外,没有其他重要发现。因为肌红蛋白分子量不大(大约是17 800),所以很容易滤入尿中,而且肌肉损伤后最多6小时就能用纤维素试纸检测出来。反之,CK的分子量大得多(高于80 000),恢复正常也需要数日至数周。因为运动导致的横纹肌溶解没有容积收缩或肾衰竭,对此类患者进行实验室检查时,一般见不到严重横纹肌溶解的全部化验结果。

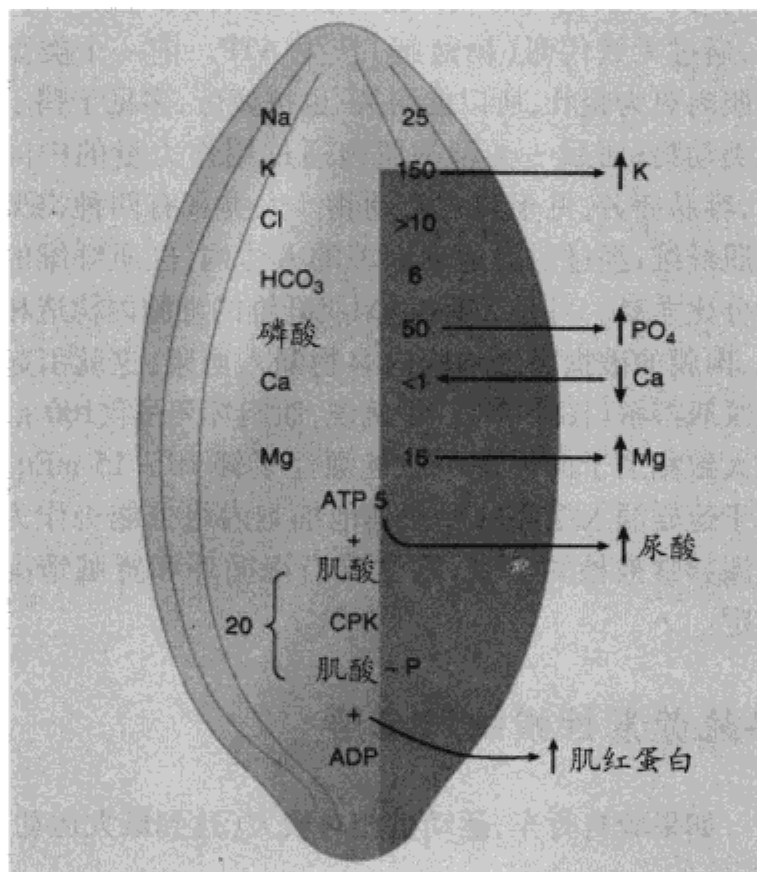


图 109-1 图中横纹肌细胞内的数字表示各种细胞内容物的浓度(单位为 mm/L H_2O)。细胞外的数字符号表示这些内容物浓度的上升(↑)或下降(↓)。这些是横纹肌溶解的特征,因为有了这些变化,细胞内容物通过损伤的肌膜漏入血浆。

遗传性缺陷导致的横纹肌溶解

ATP是细胞内的生命"通货",广泛用于肌肉收缩,维持细胞膜完整以及其他许多生命功能。ATP通过两种基本途径产生:氧化性脂肪酸的氧化和糖的无氧酵解(图109-2)。这两个途径中哪一个出了毛病,都可能导致ATP不足,从而导致肌肉坏死。这两个途径的完成,有赖于许多不同的酶的参与;这些酶的缺陷就会导致与运动过程中ATP不足有关的横纹肌溶解(表109-3)。在这些酶缺陷中,最常见的能导致横纹肌溶解的遗传性需氧性障碍是肉毒碱棕榈酰基转移酶(carnitine palmitoyltransferase)缺陷,而最常见的能导致横纹肌溶解的无氧性障碍是肌磷酸化酶缺陷(McArdle病)。

许多患者以前被认为患了"特发性"横纹肌溶解而非ATP合成途径的酶的遗传性缺陷。如果患者不

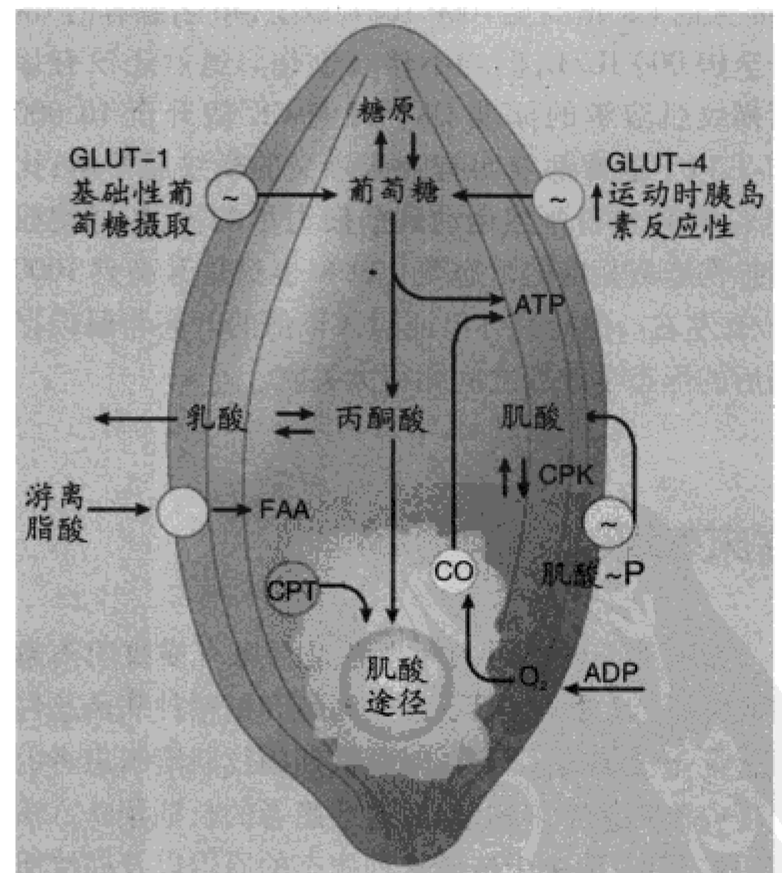


图 109-2 ATP是肌肉主要的能量来源。ATP由糖原经无氧代谢产生,或由脂肪酸经氧化代谢而产生。葡萄糖摄入又通过两种泵完成:GLUT-1(反映基本的葡萄糖摄入)和GLUT-4(运动时及有胰岛素存在时作用增强)。GLUT-4蛋白质的上调说明了为什么糖尿病患者于运动后葡萄糖代谢得到改善,为什么身体健康的人运动后糖原生成增加。

表 109-3

已确定为肌红蛋白尿病因的酶缺陷*

肉毒碱棕榈酰基转移酶
肌磷酸化酶
磷酸果糖激酶
磷酸化酶激酶
磷酸甘油酸激酶
磷酸甘油酸变位酶
乳酸脱氢酶
肌腺苷酸脱氨酶

*今后很可能还会鉴定到其他缺陷。

止一次发作横纹肌溶解,如果患者有阳性的横纹肌溶解家族史,则临床上就应高度怀疑存在酶的缺陷。约25% ~50%复发性横纹肌溶解的患者存在代谢障碍,不能迅速产生足够的ATP以满足需要。如果患者于剧烈运动一段时间后出现横纹肌溶解的症状,则应怀疑患有脂肪酸代谢障碍;相比之下,糖酵解途径的异常一般于运动的早期即变得很明显。鉴别这两个途径是很重要的,因为改变膳食习惯可能缓解症状。

非遗传病因性横纹肌溶解

许多促成因素,如药物、毒素、感染等可以导致获得性横纹肌溶解。这些促成因素中,每一个都可以单独引起横纹肌溶解,但这些因素常常与体育运动一道起作用。最常见的横纹肌溶解的病因是嗜酒者进行剧烈的运动(尤其是当嗜酒者又合并钾和磷酸盐缺乏时),或摄食可卡因者进行剧烈运动。很多由药物诱发的横纹肌溶解,恢复期都很长,如未立即停用肇事药物,可能死亡(表109-4,表109-3)。

HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物)已成为较常见的横纹肌溶解引发物。他汀类药物(statins)广泛用于高胆固醇血症(hypercholesterolemia)的治疗,对心血管系统的良好作用也已充分证实(第211章)。但是这些药物中,有一种已被清出市场,就是由于由它引起并导致死亡的横纹肌溶解发生增多。其他他汀类药物大多也都有过引起横纹肌溶解的报道。他汀类药物可以大致分为亲脂性和亲水性两大类。亲脂性他汀类是以被动弥散(passive diffusion)机制跨越细胞膜的,而亲水性他汀类则需以特异性膜互动转运(specific membrane interactive transport)机制到达肝细胞。有理由相信亲脂性提高,是它们得以更多进入肌肉的基础,因此也会带来横纹肌溶解的增多。

表 109-4

可使由同一细胞色素亚族代谢的他汀类*药物发生横纹肌溶解增多的一些常用细胞色素 P450 3A4 抑制剂†

三氮抗真菌剂
环孢菌素
多种选择性5-羟色胺再摄取抑制剂
多种蛋白酶抑制剂
多种大环内酯类抗生素

*现在提出医生要注意同时应用的某些CYP 3A4强抑制剂有可能使风险增加的问题,但也不是同属某一族类的药物都由此机制代谢。

†已知由CYP 3A4代谢的他汀类有阿托伐他汀(atorvastatin),洛伐他汀(lovastatin),辛伐他汀(simvastatin)。

千百万病人正在服用他汀类药物治疗动脉硬化。所幸横纹肌溶解仍相对罕见,但在同时服用细胞色素P450 3A4抑制剂者中,发生还是较多的。因此要强调一点:如果病人正在服用CYP P450 3A4代谢的他汀类药物,就不要再开予由同一细胞色素亚族代谢的其他药物(表109-4)。他汀类与吉非贝齐(gemfibrozil)合用,发生横纹肌溶解的也增多,而吉非贝齐不是已知的CYP 3A4抑制剂。这些药物都应停用,如病人感到广泛性肌肉软弱或压痛,就应注意检查。

非遗传性横纹肌溶解症病人,最易出现此症的实验室改变(图109-1),包括高尿酸血症、高钾血症和低钙血症。在肌红蛋白尿性急性肾衰竭时,这些改变更为多见。

治疗

急性横纹肌溶解的治疗必须高度个体化,取决于患者的表现。如果患者说运动后肌肉疼痛,如果这种运动出现于无肾毒性协同因素存在的情况下,如果尿沉淀比较澄清,如果患者的其他代谢功能是正常的,该患者可以在门诊部接受治疗,尽管其CK值较高。应指导患者在家中口服大量液体,并在两天以内接受随访诊查。可是,如果发现任何典型的横纹肌溶解代谢障碍的表现(图109-1),患者就应住院,接受积极的治疗(表109-5)。

横纹肌溶解最可怕的并发症之一是发展为肌红蛋白尿性急性肾衰竭。虽然还未进行过大规模的前瞻性研究,但普遍的共识是:积极地早期开展静脉液体治疗是预防急性肾衰竭的关键。若心血管状态允许(大部分横纹肌溶解的患者处于较年轻的年龄组),在肌红蛋白尿症的早期阶段可以通过静脉输用6~12 L液体,同时监控尿量,这样每个个体的液体

表 109-5

横纹肌溶解的治疗

液体置换——积极进行
尿碱化——有争议。益处：增加尿酸的溶解度。害处：碳酸氢钠会促进钙沉淀
纠正高钙血症
处理低钙血症——除非出现手足搐搦症，否则即应当避免静脉输钙
处理高钙血症——预防是关键。静脉输液，呋喃苯胺酸
纠正低清蛋白血症——通常并非必要
弥散性血管内凝血——通常会自行消退
透析——必要时
高磷酸盐血症——口服结合剂，透析
筋膜切开术——缓解隔室综合征

输入的速率可以根据临床情况而定。输液速度快，就可以将管腔内的各种成分稀释，否则这些成分（尤其是肌球蛋白、血红蛋白和尿酸）会在肾单位内沉淀下来。因为随着尿液 pH 值的增加，这些化合物的溶解度也会增加，所以有些权威曾建议往静脉输液内加上碳酸氢钠；但是这又增加钙在组织中的沉淀。若血浆碳酸根浓度在 13～15 mEq/L 以上，则还有一个可供选择的办法，即应用碳酸酐酶抑制剂［如乙酰唑胺（Diamox）250 mg 口服，1 日 3 次］，以增加尿液的碱度又不致引起全身性的碱中毒。

由于患者之间差异极大，治疗时间的长短必须个体化。虽然还没有进行过设计良好的有对照的研究，以指导住院时间的长短，但只要 CK 值在过去 48 小时以内稳定地下降，则患者常常在 CK 值尚较高的情况下就出院；这样做不会引起明显的代谢异常；患者自觉良好，能遵从医嘱，并在一周内到门诊部来接受随访检查。如果肌红蛋白不再释入循环，肌红蛋白性急性肾衰竭通常是自限性的，在开始治疗后 10～14 天内就开始改善。

纠正横纹肌溶解时的其他代谢异常，与纠正发生于其他疾病状态的同样的代谢异常并无不同。低钙血症常见于横纹肌溶解，可是低钙血症的管理，特别是当低钙血症伴有急性肾衰竭时，需要特别的考虑，因为在横纹肌溶解的早期阶段磷酸钙会沉淀于肌肉和其他软组织中。肌肉组织的损伤越严重，异位钙化现象也越严重。低钙血症常与高磷酸盐血症并存，后者的原因部分是磷酸盐从损伤的肌肉中漏出，部分是急性肾衰竭时磷酸盐尿减轻。因此，**横纹肌溶解及低钙血症的患者一般不可静脉输注钙剂**，因为这会加重异位性钙化。给横纹肌溶解患者使用钙剂的唯一指征是有严重的低钙血症或严重的高钾血症症状。

在恢复的利尿阶段，患异位钙化者出现高钙血症的风险大为增加。对高钙血症的病因提出了许多假说，其中一个假说认为高钙血症的病因是以前的异位钙化溶解。此时血钙可以升得很高，但幸运的是高血钙通常是自限性的。治疗办法是积极的扩充容积（达到恢复中的肾衰竭允许的程度）以及使用襻利尿剂［如呋噻米（furosemide）或布美他尼（bumetanide）］（表 109-5）。

推荐阅读

De Meijer AR, Fikkers BG, De Keijer MH, et al. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: A 5-year intensive case survey. Intensive Care Med, 2003, 29: 1121－1125.
血清肌酐激酶水平对横纹肌溶解病程的预测作用，此酶水平愈高，发生急性肾衰竭的风险愈大，死亡率亦高。

Gruer PJK, Vega JM. Mercun MF, et al. Concomittent use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin. Am J Cardiol, 1999, 84: 811－815.
他汀类药物长期应用是安全的，但同时服用细胞色素 P450 3A4 抑制剂可使肌病发生风险增高。

Lofberg M, Jankata H, Paetau A, et al. Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. Acta Neurol Scand, 1998, 98: 268－275.
作者等对一组有特定种族和遗传背景的病例所作临床研究证明芬兰所见复发性横纹肌溶解病人中，23% 都能鉴定到酶缺陷。

Vanholder R, Sukru Sever M, Erek E, et al. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 1553－1561.
有关横纹肌溶解的历史、病理生理、临床表现和治疗的综述。

（王贤才，郑伯承，范 鲲 译；曾汉英，胡镇球 校）

卷 XI

肾脏和生殖泌尿系统疾病

第 110 章　肾病患者的诊疗途径(989)
第 111 章　肾的组织结构和功能(1001)
第 112 章　液体和电解质(1012)
第 113 章　酸碱平衡紊乱(1039)
第 114 章　磷缺乏和低磷酸盐血症(1057)
第 115 章　镁代谢紊乱(1061)
第 116 章　急性肾衰竭(1064)
第 117 章　慢性肾衰竭(1072)
第 118 章　不可逆性肾衰竭的治疗(1083)
第 119 章　肾小球病(1097)
第 120 章　小管间质病和中毒性肾病(1109)
第 121 章　尿路梗阻性疾病(1118)
第 122 章　特异性肾小管病(1125)
第 123 章　糖尿病与肾(1134)
第 124 章　肾血管病(1139)
第 125 章　遗传性慢性肾病:肾小球基膜病(1148)
第 126 章　肾结石(1151)
第 127 章　肾囊肿病(1161)
第 128 章　尿路畸形(1169)
第 129 章　良性前列腺增生和前列腺炎(1174)

第110章
肾病患者的诊疗途径

Hasan Bazari

肾功能失常病人无论病因和伴随的系统性病变特征如何,都会表现出肾病症候。从临床表现也可以看出肾脏在各种生理功能中起到的重要作用。这些功能包括清除氮废物,调控电解质和 pH 值,保持血压,调节容积,合成维生素 D 活性形式,以及合成红细胞生成素等。

临床检查

大多数肾脏疾病,都能通过周密的病史和体检而作出诊断。

病史

追溯肾病发生的可能病因,确定可能影响肾脏的系统性疾病特征。这些病原因素包括:

- 用药
- 肾病家族史
- 膀胱功能改变,包括夜尿(nocturia)、多尿(polyuria)和尿踌躇(hesitancy)
- 疲劳无力
- 劳力性呼吸困难,液体负荷过重或酸中毒症候

系统性血管炎(systemic vasculitis)可以不同方式出现,皮肤症候如淤点、紫癜,指(趾)坏疽,裂片状出血(splinter hemorrhages)等。耳炎、鼻窦炎、鼻出血、鼻中隔溃疡等,是 Wegener 肉芽肿病的常见征象。肺出血可能是 Goodpasture 综合征和抗肾小球基膜(GBM)病的灾难性表征。腹胀可见于肾病综合征(nephrotic syndrome)和腹水时,还可见于常染色体遗传的多囊肾。腹痛和压痛可见于 Henoch-Schönlein 紫癜和经典型结节性多动脉炎(classic polyarteritis nodosa)。下肢浮肿常见于肝硬化、充血性心力衰竭和肾病综合征。神经症状可能是血管炎的表现,如微小多血管炎和冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)时。

查体

生命体征

生命体征至关重要。一位"血压正常"的病人,在肾血管病的情况下,可能是相对低血压的。奇脉(pulsus paradoxus)可能反映心脏压塞(cardiac tamponade)。

眼

眼可能见到结膜炎、角膜表层炎及色素层炎等征。

心血管

由颈静脉压评估容积状态,是床边检查的重要途径,可能比其他检查更能说明问题,每天都应作此评估。系统性红斑狼疮(SLE)合并浆膜炎(serositis)和尿毒症合并心包炎时,可能有心包摩擦音出现。浸润性病变如淀粉样变性(amyloidosis)和结节病(sarcoidosis)可能发生限制性心肌病(restrictive cardiomyopathy)而伴有充血性心力衰竭。S_4 可能是心脏肥大的表现,而 S_3 可能提示充血性心力衰竭。血流杂音可能反映全身性动脉硬化,而腹部血流杂音可能是提示肾血管病的重要线索。

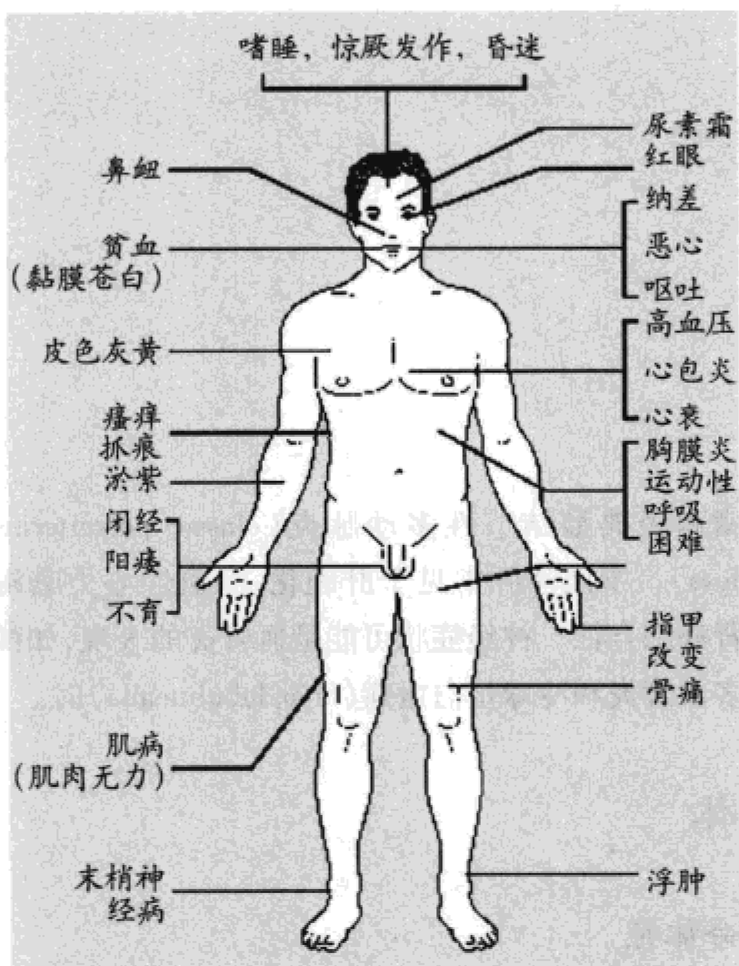


图 110-1 慢性肾衰竭的常见症状和体征。(由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003, 惠允重绘。)

腹部

下肢水肿见于肝硬化、肾病、充血性心力衰竭和重度肾功能障碍。脾大(splenomegaly)则可见于淀粉样变性、心内膜炎和淋巴瘤。肾和肝肿大，可能是常染色体显性遗传的多囊肾。

神经系统

末梢神经病可见于有神经受累的血管炎，如多神经炎(mononeuritis multiplex)。系统性红斑狼疮和抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome)时，可能发生明显的脑血管意外(cerebrovascular accidents)。

慢性肾衰竭的症状和体征见图 110-1。

尿液评估

尿液检查是肾脏检查的核心。以下都是肾病患者尿液检查的重要内容。

24 小时尿蛋白排出

蛋白尿(proteinuria 或 albuminuria) >3.5 g/24 h，即提示肾小球病。但尿蛋白含量较少，也不能排除肾小球病，电泳(electrophoresis)能进一步反映尿蛋白的组成。有时由小分子量蛋白构成的溢流性蛋白尿，如 Bence Jones 蛋白尿中的轻链，也能到达肾小球病的蛋白尿范围，但含义是不同的。收集尿液时，应弃去当天早晨排出的第一份尿液，保留以后 24 小时中尿液，包括翌日第一份晨尿。

蛋白与肌酐之比

收集 24 小时尿液检查尿蛋白含量很麻烦，还未必准确，可由尿滴检测所含蛋白与肌酐，从而估算蛋白排出量。蛋白与肌酐之比如为 3，估计 24 小时尿蛋白排出量即约 3 g。但有直立性蛋白尿(orthostatic proteinuria)的病人，比值可能不准。

尿中微白蛋白

尿中排出蛋白量异常，但非尿浸渍法所能检出，即为**微白蛋白尿**(microalbuminuria)。正常每日白蛋白排出量 <30 mg，可由放射免疫或酶免疫法检出。微白蛋白尿是糖尿病性肾病能由临床检出的最早病征。

钠排出分数

在尿少(oliguria)和急性肾衰竭(acute renal failure)时的钠排出，常能反映少尿情况下肾小管功能是否完好。钠排出分数(FeNa)可按下式计算：

FeNa = (尿 Na/血浆 Na)/(尿 Cr/血浆 Cr) ×100

式中 Na 即钠，Cr 为肌酐。FeNa <1%，常提示肾前性氮质血症(prerenal azotemia)；FeNa >1% 则为肾本身功能衰竭。以上指标虽很实用，但也有 FeNa <1% 并无肾前性因素的情况，主要如造影剂肾病，肝肾综合征，尿路梗阻，间质性肾炎，肾小球肾炎，横纹肌溶解等。反之，FeNa 增高，亦可见于有肾前性因素时，如服用利尿剂，肾上腺功能障碍，大脑性盐流失，失盐性

肾病等。因此 FeNa 必须结合临床情况进行评估,说到底,容量评估最好是结合临床而不是全凭电解质测定的结果来推导。

尿素排出分数

如已用利尿剂,FeNa 即不可靠,此时可以尿素排出分数代替容量状态的检查。尿素回收是随容量状态而异的,容量缺失时,回收减少。排出分数 $<30\%$ 即表明有效循环容积减低。尿素排出分数的计算与 FeNa 相同。

24 小时尿检查钙、尿酸、草酸、柠檬酸、钠和肌酐

以上各项检查,用于复发性肾结石病人。在不同实验室里,检查尿钙的尿标本收集方法可能不同。测定时,患者应采用正常膳食,从事正常活动,因此不能在住院期间做此检查。在作出治疗性决策前,往往仍需再为复查。每次测定时都要包括 24 小时尿钠和肌酐排出量,以保证尿标本收集完全。

尿钾排出和跨肾小管钾梯度

钾的处置与钠不同:钾是完全回收的,排出与尿流相关。钾排出须有充分钠向远端发送与回收,为肾小管排钾提供适当电化学梯度(electrochemical gradient)。容积缺失时排钾障碍。血钾增高的情况下每日钾排出量 <15 mmol,即提示肾回应不足。跨小管钾梯度(TTKG)大致相当于抗利尿激素对尿钾浓度施加影响的钾梯度。测定 TTKG 的公式是:

TTKG = (尿 K/血浆 K)/(尿 Osm/血浆 Osm)

式中 K = 钾,Osm = 渗透压浓度。血钾增高时 TTKG < 4 提示远端钠发送不足或远端排钾系统运作不足。血钾减低时 TTKG > 10,符合肾性失钾,应进一步追查促使钾丧失的原因。

尿净电荷

尿净电荷(urine net charge)测定肾脏在非阴离子间隙代谢性酸中毒(non-anion gap metabolic acidosis)时合成氨(NH_4^+)和排出酸的能力。尿中阳离子(Na^+和K^+)与阴离子(主要为Cl^-)之差,即为尿的净电荷:

尿净电荷 = (尿 Na^+ 尿 K^+) − (尿 Cl^-)

尿净电荷为负,表明尿中有 NH_4^+。但在有阴离子间隙的代谢性酸中毒时,此式即不适用。未测定的阴离子影响利用尿净电荷对铵的测定。

尿液分析

分析尿标本包括简单的观察和利用特定工具或已有商品供应的测试片(蘸条)所做的检测。

表 110-1

尿的肉眼外观

外观	原因
乳样	酸性尿:尿酸盐结晶 碱性尿:难溶性磷酸盐 感染:脓液 精子 乳糜尿
暗红色	血尿(>0.54 mL 血/L 尿)
泡沫样	蛋白尿 假单胞菌性尿路感染
蓝或绿	胆红素 亚甲蓝
粉红或红	果糖中苯胺染料 卟啉(静置时) 血液,血红蛋白,肌红蛋白 药物:苯茚二酮,酚酞 花色素苷尿(甜菜根——"甜菜尿")
橙色	药物:蒽醌类,利福平 尿胆素原尿
黄	米帕林 结合胆红素 非那西丁 核黄素
棕或黑	黑素(静置时) 肌红蛋白(静置时) 尿黑酸尿
绿或黑	苯酚 来苏儿(甲酚皂溶液)
棕	药物:非那吡啶,呋喃唑酮,L-多巴尼立达唑 血红蛋白和肌红蛋白(静置时) 胆红素

由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003.

外观和颜色

正常尿的颜色来自尿色素(urochromes),即随尿排出的色素。尿色或外观失常,可能原因很多,参见表110-1。

比重

尿中溶质增多,或有大分子量物质如葡萄糖和造影剂排出,比重即可增高。比重与渗透压浓度为线性关系,除非尿中有葡萄糖或造影剂排出,此时尿比重即会增高。尿比重固定于1.010,是慢性肾病的特征。

pH

由于每日为净酸排出,故尿pH常为5。碱性pH常在进餐后出现,此时"碱潮"出现与胃酸分泌相关,尿pH增高。尿液pH增高还可见于蔬菜素食时,或感染能使尿素分解的细菌(如变形杆菌,Proteus)。在系统性非阴离子间隙性代谢性酸中毒时,如有某种类型肾小管酸中毒(RTA)存在,尿pH可能出现本不应有的增高。近端RTA时,尿pH增高将持续至碳酸氢盐的重建阈限。至此尿pH才会减低到5。远端RTA时,一般都不能建立充分梯度以利H^+的排出,故尿pH总在5.5以上。尿净电荷能提供补充和肯定性资料。4型RTA时,尿pH常为5,尿净电荷常为阳性,从而证明尿中没有显著量的铵,如伴有血钾增高,可使该缺陷更为加剧。

葡萄糖

尿中葡萄糖可以浸有葡萄糖氧化酶(glucose oxidase)的测试片(蘸条)检出。(葡萄糖尿见于糖尿病、孕妇(妊娠可使肾小管对葡萄糖的回收阈改变)和肾小管病(近端肾曲管受累时可致肾小管性糖尿)。如有近端肾小管普遍性功能失常迹象(糖尿,氨基酸尿,磷酸盐尿等),即表明有Fanconi综合征。

蛋白

测试片(蘸条)检测蛋白敏感,在给定pH时,如有蛋白存在,即可发生颜色改变。此法检测,对白蛋白最为敏感,但对其他蛋白如Bence Jones蛋白时的轻链,敏感性就差得多。蛋白1+约相当于30 mg/dL白蛋白尿,3+时尿中白蛋白量>500 mg/dL。但它毕竟不是一种定量检查,因此尿少病人少量蛋白亦可出现高度蛋白尿的假象。

血红素

测试片利用血红蛋白和肌红蛋白的过氧物酶样活力,检测血红素(heme)类色素。接触血红蛋白、肌红蛋白及完整红细胞时,即可发生反应。如血红素反应强阳性,而沉渣中细胞成分甚少,即应疑有血红蛋白或肌红蛋白存在。

白细胞

检测白细胞是利用白细胞中的白细胞酯酶(esterase)。一般见于感染和炎症性情况。

尿沉渣

检查尿沉渣(urine sediment)是肾病检查中至关重要的一步。从中可以看到在肾内活动的细胞成分。可能见到的细胞如红细胞(RBC),白细胞(WBC),肾小管细胞,移形上皮细胞,鳞状上皮细胞等。管型(casts)是在肾小管形成的,可能含有细胞,也可能是非细胞性的。

RBC可能来自肾内血管、肾小球、肾小管和泌尿生殖道的任何部位。形态异常的RBC是通过肾小球时已发生变形的细胞,不同于来自生殖泌尿道其他部位的RBC(彩页6图110-2,彩页6图110-3)。这些细胞常已溶解,折射(refractile)也不如非肾小球RBC。常见于异形红细胞症(poikilocytosis)和大疱时,形成所谓米老鼠红细胞(Mickey Mouse RBCs)。相差显微镜检查(phase contrast microscopy)有助于异形RBC的鉴认。尿沉渣中如以异形RBC为主,即表明血尿来自肾小球。RBC管型的存在,则可肯定有肾小球肾炎(glomeru-lonephritis)存在。WBC以尿路感染时最为常见;还可见于急性间质性肾炎,军团菌(*Legionella*)和钩端螺旋体(*Leptospira*)感染,慢性感

染如结核、变应性间质性肾炎、粥样栓塞病(atheroembolic disease),肉芽肿病如结节病、小管间质性肾炎综合征(tubulointerstitial nephritis syndrome)等。此外,还可见于缺血性和中毒性肾损伤时,如骨髓瘤肾,管型肾病等。嗜酸性粒细胞需特定染色,Giemsa染色就远不如Hansel染色敏感。尿中出现嗜酸性粒细胞,见于很多情况,典型的如变态性间质性肾炎,粥样栓塞症、前列腺炎和血管炎时亦有之。

尿沉渣中可能见到的其他成分还有细菌。自旋尿沉渣中可能见到杆菌和成链的球菌。但它们以革兰染色最易发现。沉渣中还能见到精子和芽生中酵母菌,后者折光较强。

管型

管型在肾小管中形成,特征是细胞排列在由Tamm-Horsfall蛋白构成的成形基质中。由于管型都是在肾实质中形成的,因此能提示伴随的细胞成分源出何处。

透明管型(hyaline casts)是Tamm-Horsfall蛋白构成的,正常即有此管型,运动后数量增多(彩页7图110-4)。**颗粒管型**(granular casts)是变性的肾小管细胞管型,见于肾小管损伤时(彩页7图110-5)。**色素性颗粒管型**(pigmented granular casts)见于横纹肌溶解(rhabdomyolysis)时,患者有肌红蛋白尿,偶为血红蛋白尿。**红细胞管型**可以诊断肾小球肾炎(彩页7图110-6)。虽然在变应性间质性肾炎和糖尿病性肾病中也有红细胞管型出现的报道,但在急性肾小球肾炎时几乎都能见到。微观血尿病人如有红细胞管型,诊断上的追查范围即可缩小到肾小球损害方面。**白细胞管型**常见于肾盂肾炎(pyelonephritis)和急(慢)性非细菌性感染时。还可见于有WBC出现的肾实质病变如变应性间质性肾炎、粥样栓塞症和肉芽肿病(如结节病)等。少数情况下,还可能是很多传统上也被认为是肾小球病病变主要特征,包括系统性红斑狼疮(SLE)和Wegener肉芽肿病等。**肾小管细胞管型**可见于任何急性肾小管损伤时,也是缺血性急性肾小管坏死的主要细胞管型。肾中毒如氨基糖苷类和顺铂所致肾损伤时,亦可有此管型出现。管型中可能有白细胞和肾小管细胞,也可能很难区分。

晶体

晶体常是尿中正常成分,也可能是提示病理生理性改变的线索。有些晶体如胱氨酸尿(cystinuria)时的六角形结晶,则是不正常的(彩页7图110-7)。有些晶体如草酸盐结晶(彩页7图110-8),可能是正常现象,也可能是乙二醇中毒的表现,患者有阴离子间隙代谢性酸中毒、急性肾衰竭或有血钙减低和意识状态的改变。三联磷酸盐结晶由磷酸铵镁构成,状如棺盖(彩页7图110-9),见于可使尿素分解的细菌所致尿路感染。尿酸结晶、尿酸钠结晶(彩页8图110-10)和磷酸钙无定形结晶均常见,皆无任何病理意义。

肾功能检查

在临床实践中,是以血清肌酐来测定肾功能的。肌酸(creatine)是肌细胞释出的废物,在肝中转化为肌酐(creatinine)。正常血清肌酐水平是0.6~1.5 mg/dL。每日约有10%肌酐是以肾小管分泌形式排出的。应用西咪替丁(cimetidine)和甲氧嘧啶(trimethoprim)期间,血浆肌酐水平轻度增高,因为二者都干扰肾小管对肌酐的分泌。不过这样的增高不会使血浆肌酐明显增高。酮酸(ketoacid)因干扰肌酐测定而使血浆肌酐出现增高假象。肾小球滤过率(GFR)与血清肌酐的关系是:当肾功能已有相当缺失时,血清肌酐尚能保持在正常范围。血中尿素氮(BUN)是蛋白的分解产物,约高出10倍,通常以BUN与肌酐之比作为反映容积状态的标志。但在某些情况下,BUN可能失之过高,如消化道出血和应用类固醇或四环素时。膳食中蛋白摄入不足和肝病时,BUN可能减低。

利用Cockcroft-Gault公式,可由血清肌酐估计肌酐清除率(creatinine clearance):

$$\text{肌酐清除率}=\frac{(140-\text{年龄})(\text{体重 kg 数})(\text{女子}\ 0.85)}{72\times\text{血清肌酐}(\text{mg/dL})}$$

通常以24小时尿中肌酐浓度计算肌酐清除率。要向病人说明:开始收集尿标本前的第一天晨尿应弃去,次晨解出的尿液则应包含在收集标本中。

计算循环中肌酐清除率的公式是：

CCr = 尿 Cr × V/血浆 Cr

式中 CCr 为肌酐清除率，尿 Cr 为尿中肌酐浓度，V 为尿流速，血浆 Cr 为血浆肌酐浓度。由于肾小管对肌酐的分泌作用，故肌酐清除率对 GFR 高估约 10%。但如服用西咪替丁，分泌即受影响，因为本品是肾小管分泌肌酐的竞争性抑制剂。

菊糖(inulin)是 5200 D 的果糖未经改变的多聚体，也是测定 GFR 的理想标志物，因为它不被回收、分泌、合成或代谢。但在临床常规测定时，难以得到。碘他拉酸(iothalamate)清除率可以准确测定 GFR，可用于临床检查和诊断。其他可用于 GFR 测定的药物还有锝-99m 三胺五乙酸(DPTA)和铬酸钠 Cr51 乙二胺四乙酸(依地酸)。

肾病的血清学和尿液检查

肾功能失常的检查要逐步进行，从非介入性血清学检查到最终即确诊性检查如肾活检等。有时必须从快诊断，可能就要在检查较早期进行活检。不过自某些疾病(如 Wegener 肉芽肿病)改良血清学诊断标志推出以来，对活检的要求已不像过去那样强烈了。以下是肾功能失常时常用的一些血清学检查。

抗核抗体

急性肾衰竭和慢性肾病时如疑为肾小球病，特发性肾病综合征的病因检查时，抗核抗体(ANA)都是最常用的检测项目之一。如测得效价高，特别是伴有特异性更高的血清学检查如抗双链 DNA 抗体或抗 Smith 抗体(抗 Sm 抗体)，则对诊断 SLE 是高度特异性的，但一般检得的效价都较低，特异性也较差。诊断 SLE，仍须把握临床典型条件，并常需肾活检，但在决定治疗方案时肾活检的应用，文献记载仍有争议。

类风湿因子

类风湿因子(rheumatoid factor; RF)的作用，比 ANA 还不明确。类风湿性关节炎时的血管炎，发生较晚也很罕见。冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)时能检测到 RF，Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症时 IgM 有 RF 活力。但在某些疾病如心内膜炎和系统性血管炎时，RF 可以作为一种非特异性现象出现。

补体

疑为急进性肾小球肾炎时，检查常能测得 C3、C4 和 CH50 水平。而在活动性 SLE、活动性肾小球肾炎、冷球蛋白血症、分流性肾炎和伴有内脏脓肿的肾小球肾炎时，补体水平一般是减低的。C4 水平减低更甚于 C3，应想到冷球蛋白血症。

血清免疫电泳

IgA 肾病和 Henoch-Schönlein 紫癜时，约半数病例出现多克隆性 IgA 水平增高。多种系统性疾病时的多克隆性 IgG 增高，则是一种非特异性改变。血清中如有一种单克隆蛋白出现，应想到与单克隆性丙球病相关的疾病。鉴别诊断应包括意义不明的单克隆性丙球病，骨髓瘤肾病，淋巴瘤，淀粉样变性，轻链沉积病，类免疫接触性肾小球肾炎，冷球蛋白血症等。诊断多发性骨髓瘤时，单克隆抗体浓度较高，但血清中即使只有少量 Bence Jones 蛋白，可能也是有临床意义的。因为有为数不少的多发性骨髓瘤，并无重链排出，而少量轻链可能又很难由血清免疫电泳检出，因此在做血清免疫电泳时，都要再做一份尿的免疫电泳，以确保检查的完整性。

抗中性细胞胞质抗体

抗中性细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)可以对急进性肾小球肾炎(RPGN)的最常见病因更早作出比较明确的鉴定。ANCA 试验如被酶联免疫吸附测定即酶标法(ELISA)证实，诊断多种血管炎的特异性和敏感性都很高。患者血清中有抗体存在，引起两种不同的染色形式，即核周(p-ANCA)和胞质染色(c-ANCA)。二者抗原都分布在胞质，前者是固定方法引起的人为现象。p-ANCA 抗原是髓过氧物酶(myeloperoxidase)，c-ANCA 的抗原是蛋白酶-3。前者与微小多血管炎、特发性新月体

型肾小球肾炎或 Churg-Strauss 综合征时的染色阳性有关。c-ANCA 血清学表现常与 Wegener 肉芽肿的典型病变相关,但关系并未肯定。尚未见到两种抗体齐备的病例报道。免疫荧光法(immunofluorescence)高度敏感而特异性不足,但如与酶联免疫吸附法及蛋白质印迹(Western blotting)合用,在某些临床情况下,即无需再做肾活检。在 ANCA 阳性的情况下,还可能出现抗 GBM 抗体染色,现在还不清楚有何意义。有人认为由于肾小球损伤,接触到 Goodpasture 抗原,因而导致抗 GBM 抗体形成的继发性改变发生。

抗肾小球基膜抗体

发现针对 Goodpasture 抗原的自体抗体(autoantibodies),是阐明 Goodpasture 综合征时肾脏损伤机制的重要一步,该抗体就在 4 型胶原的 α 链区。这项试验的推出,就能对一种如听任未治将导致不可逆性肾衰竭的疾病,作出早期而准确的诊断。否则如肾衰竭已达晚期,就诊时已需透析,即很难恢复。免疫荧光法即可作出初步诊断,再由蛋白质印迹法证实。

冷球蛋白

冷球蛋白是单一克隆型的不耐热免疫球蛋白(Ⅰ型冷球蛋白血症),Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症时则为混合型免疫球蛋白,其中有一种具有对 IgG 的 RF 活性。但是鉴定到冷球蛋白,还不能肯定它在某一病变过程中的作用,除非临床和病理改变已很典型。Ⅰ型和Ⅱ型冷球蛋白更多伴有临床病变,特别是效价甚高时。Ⅱ型冷球蛋白血症时,单克隆组分有 RF 活性,常为 IgM κ M 组分。Ⅲ型冷球蛋白血症的临床意义常较小。Ⅰ型冷球蛋白血症见于 Waldenström 巨球蛋白血症和多发性骨髓瘤时;Ⅱ型冷球蛋白血症见于丙型肝炎感染、Sjögren 综合征和 SLE;Ⅲ型冷球蛋白血症见于丙型肝炎、慢性感染和炎症性病变时。与丙肝相关的冷球蛋白血症时,丙肝病毒(HCV)RNA 即集中在冷沉淀物(cryoprecipitate)中。因此可能要由冷沉淀物中检测 HCV RNA,以排除丙肝的病原作用。样本送达实验室须注意保温,以防冷球蛋白在室温下沉淀。检测时才听任于 4℃ 时形成冷沉淀物,在这之前,在实验室中也须注意保温。冷沉淀物以免疫固定和琼脂中双重扩散法鉴定。

乙型肝炎血清学检查

膜性肾病(membranous nephropathy)与乙肝感染有关,并能表明慢性感染的存在,血中有乙肝表面抗原存在。典型结节性多动脉炎亦偶见于乙肝感染时,血中常有表面抗原和乙肝 e 抗原检出。

丙型肝炎血清学检查

丙肝与多种肾病有关,包括冷球蛋白血症、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾病等。检查可做抗体试验和 HCV RNA 测定。前已提及,有时要由冷沉淀物中检测 HCV RNA,以确定冷球蛋白血症是丙肝引起的。

人类免疫缺陷病毒血清学检查

人类免疫缺陷病毒(HIV)相关的肾病,是肾病综合征和急性肾衰竭。在某些临床情况下,HIV 血清学检查和病毒效价用于这两种病变都是合适的。

抗 DNA 酶 B 及抗(链球菌溶血素)O

链球菌感染后肾小球肾炎应做链球菌感染的检查。证实新近感染,应做急性期和恢复期血清学检查。

红细胞沉降率

红细胞沉降率即血沉(ESR)是肾病检查中相对非特异性检查项目。ESR 增速,常提示系统性血管炎、多发性骨髓瘤和恶性损害为其内在病因。但如肾衰竭时只有 ESR 增速,追查时应审慎。肾病综合征包括糖尿病肾病,ESR 常增速。

生殖泌尿系统的影像检查

现已推出多种肾影像技术,协助肾病的检查。

肾、输尿管和膀胱平片

过去以此检查肾脏大小和钙结石，现在大致已为其他检查方法所取代。

静脉注射肾盂造影

静脉注射肾盂造影(intravenous pyelogram)大致已为CT扫描所取代，检查肾脏大小、结石和肿块。

肾超声检查

肾超声现已成为最常用的影像检查(图110-11)，它检查方便，非介入性，能为梗阻、肾脏大小、有无肿块和肾超声结构等提供可靠信息。但在检查肾盂积水(hydronephrosis)上，敏感性只有90%，因此不能以此断然排除肾盂积水的可能。它也不能发现输尿管和膀胱中结石，检查肾结石作用也很有限。多普勒成像能检查肾血管和阻力指数。

肾的CT扫描

肾、输尿管和膀胱结石检查，首选CT扫描，因为它能检查所有种类的结石，包括尿酸结石和输尿管非梗阻性结石(图110-12)。肾脏肿块可做对比CT或超声检查。

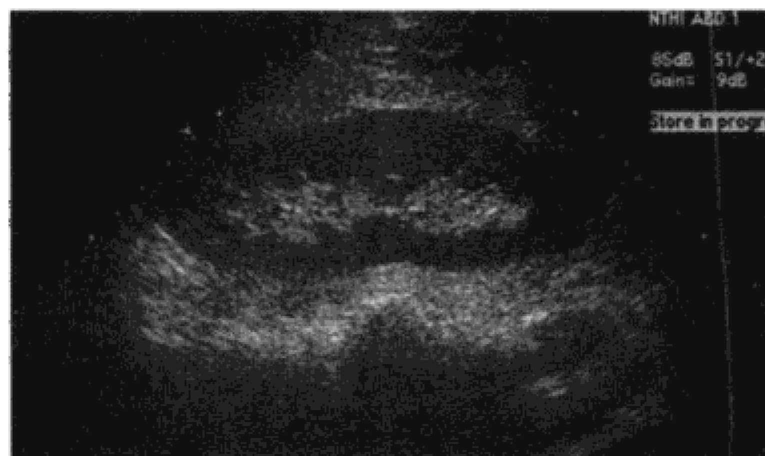


图110-11 正常肾矢状面超声图像。肾皮质回波比含肾窦的回波生成性脂肪为低。(由Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000, 惠允引用。)

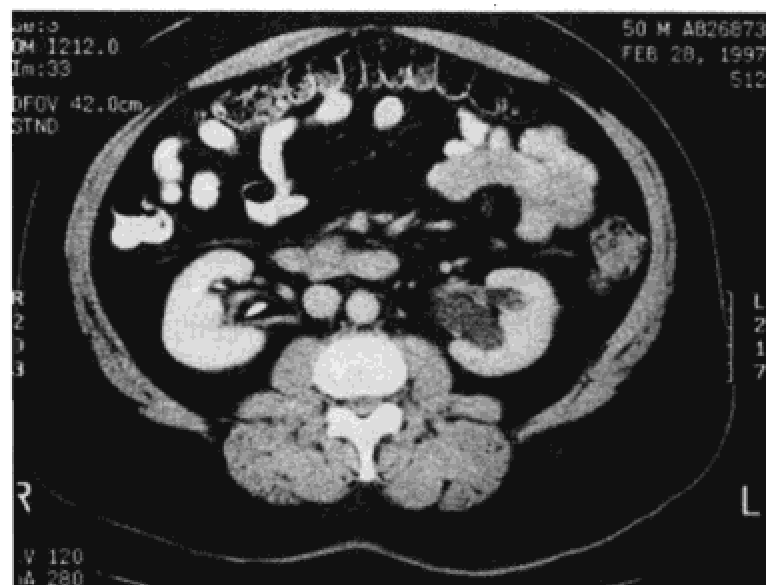


图110-12 左肾远端结石所致排出迟延。对比增强CT显示左肾盂扩张(箭头)。(由Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000, 惠允引用。)

CT血管造影

CT血管造影用于肾动脉狭窄检查，发展迅速。作为一种非介入性检查项目，虽可与磁共振血管造影术比美，但它需用造影剂，而慢性肾病患者可能因此而发生肾功能异常。

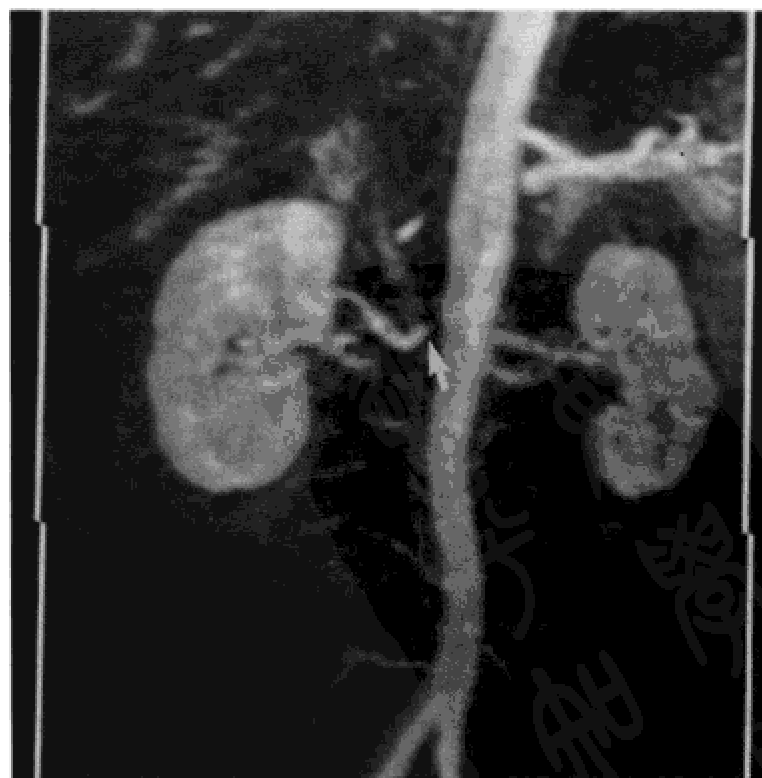


图110-13 磁共振血管照相。冠状面三维成像显示右肾动脉狭窄(箭头)。(由Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. London: Mosby, 2000, 惠允引用。)

磁共振成像与磁共振血管造影

磁共振成像(MRI)和磁共振血管造影已使肾血管病的检查面目一新(图110-13)。此法检查高度敏感,但对狭窄程度的估计可能偏高。检查纤维肌性发育不良所致肾动脉狭窄的准确性,尚未充分肯定。磁共振成像亦可用于肾肿物的检查,主要优点是非介入性和无需应用碘造影剂。但有幽闭恐怖症(claustrophobia)的病人,可能难以耐受。

同位素肾图

肾脏摄取锝99m标记的DPTA和巯基乙酰三甘氨酸,前者为GFR标志物,后者为肾血流标志物,用于肾血管病的筛查。两种成分各司其职,前者反映灌注情况,后者通过肾脏对放射性示踪剂的摄取和排出,检测肾功能。肾动脉狭窄时,同位素摄取常减少、推迟,检查前服用卡托普利(captopril),可使排出大为迟延。服用卡托普利后,病肾GFR也会减低。此法检查对一侧肾动脉狭窄是适用的,但对两侧肾动脉狭窄和肾功能明显异常则意义有限。

呋噻米肾图

如集合系统扩张,应作呋噻米肾图(furosemide renogram)检查有无梗阻成分。先作肾图,再静注呋噻米,如同位素冲洗迅速,即可提示无解剖性梗阻存在。

肾静脉肾素

肾静脉肾素(renal vein renins)测定大致已成历史陈迹。分别测定两侧肾静脉肾素,意在确定肾动脉狭窄的存在,是否会使同侧肾素分泌的生理反应增强。如患侧与对侧分泌之比为1.5,提示狭窄有重要生理意义。

肾血管造影

肾动脉造影(renal arteriography)是检查肾动脉狭窄的金标准。还可用于检查动静脉畸形,结节性多动脉炎及其他肾血管病。这是介入性检查,需用碘造影剂,有发生粥样硬化性栓塞的轻微风险。血管造影期间还可做治疗性血管成形术和放置支架。

肾脏主要综合征

肾脏疾病可以分为互有重合的几大类别,最常见的肾综合征皆可以此表述。

肾炎综合征

急性肾炎综合征是急性肾小球肾炎的罕见而激烈的表现。有些以急性肾炎综合征出现的病变,引起坏死性新月体性肾小球肾炎而发生迅速和不可逆性肾功能改变,治疗窗口甚窄,有些则较和缓。此组病变包括RPGN的所有病因。急性肾炎综合征的标志是有RBC管型,但无此物也不能排除该综合征。有经验的检验师利用相差显微镜可以准确鉴定变形RBC,并能确定其来自肾小球。有关这类疾病,将在RPGN类中详述。患者一般都须急诊入院检查。肾炎综合征常有明显钠、水潴留,个别病例可能以此而误作充血性心力衰竭。

肾病综合征

肾病综合征的特征是有蛋白含量 $>3.5\ g/(d \cdot 1.73\ m^2)$ 的蛋白尿,并有水肿、高血压和血脂增高。由此可能产生多种后果,如诱发感染和超凝性改变(hypercoagulability)。与肾病综合征相关的疾病,一般是引起慢性肾功能改变,但少数情况下亦可导致急性肾衰竭。急性肾衰竭可见于微小病变、HIV相关性肾病和两侧肾静脉血栓形成时。肾病综合征的病因可分为原发和继发性。后者包括糖尿病肾病、淀粉样变性、SLE合并膜性肾病等。其中糖尿病肾病是美国终末期肾病的最常见病因。特发性肾病综合征的病因按其发生频度依次是局灶性和节段性肾小球硬化,膜性肾病,微小病变肾病,膜增生性肾小球肾炎等。上世纪90年代,局灶性和节段性肾小球硬化取代膜性肾病,成为美国肾病综合征的主要病因。

肾小管间质性肾病

肾小管间质性肾病(tubulointerstitial diseases)表现不一,从急性肾衰竭到以无症状的轻度肾功能障碍表现的慢性肾功能失常都可见到。轻型慢性肾病的病因诊断,比确定 RPGN 病因更难。由于慢性肾病的特异性治疗选择余地很有限,因此检查也较少。尿沉渣常有少至中量蛋白,一般 <1 g/d。但沉渣中常有肾小管细胞、WBC、RBC 和管型,如肾小管细胞、WBC、颗粒管型和蜡状管型。后者见于慢性肾病时。RBC 管型急性间质性肾炎时罕见,而是肾小球病的比较典型的改变。小管间质病的主要病因见表 110-2。

肾血管病

肾血管病可分为大血管阻塞和中心血管病两类。肾血管病是高血压、充血性心力衰竭和肾功能障碍的常见病因。肾动脉狭窄的最常见病因是动脉粥样硬化性肾动脉狭窄。纤维肌肉结构不良少见得多,在肾动脉狭窄中只约 10%。肾动脉狭窄以 20~50 岁间妇女较多。各种纤维肌肉结构不良累及男子和妇女,伴有肾动脉夹层形成和梗死。小血管病对肾的影响虽也相似,但在病理生理和病因上则可有很大不同。如经典型结节性多动脉炎,见于乙型肝炎和 HIV 感染,偶亦见于丙型肝炎。症状有腹痛,高血压和轻度肾功能障碍,尿沉渣良性改变等。诊断性检查为动脉造影,脏器中等大小动脉分叉处有微动脉瘤(microaneurysms)形成。其他可使小血管受累的病变还有粥样栓塞病,自发或在动脉造影或手术后发生,可累及肾、胃肠道和下肢。主动脉弓造影或手术时,还可累及中枢神经系统。血栓形成性微血管病包括溶血尿毒综合征(HUS)和血栓形成性血小板减少性紫癜(TTP)。后者与一种蛋白酶的获得性抑制剂或先天性遗传性缺失有关,该酶可使大分子量 von Willebrand 多聚体分解。HUS 是大肠杆菌(*Escherichia coli*)0.57:H7 感染时 Shiga 毒素所致内皮损伤引起的。抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibodies syndrome)可以很多方式累及肾脏。患者可有大血管血栓形成和狭窄,并有血栓性微血管病和蛋白尿、高血压及肾功能障碍等表现。硬皮病性肾危象是系统性硬化病的表现,如不治疗,常持续发展至终末期肾功能不全。

表 110-2

小管间质病的主要病因

缺血性和中毒性急性肾小管坏死
变应性间质性肾炎
继发于免疫复合物相关性胶原血管病(如 Sjogren 病和 SLE)的间质性肾炎
肉芽肿性病变,结节病,小管间质性肾炎并有眼色素膜炎
色素性肾小管损伤:肌红蛋白尿,血红蛋白尿
血钙增高并有肾钙质沉着病
肾小管阻塞:药物(如茚地那韦),尿酸(溶瘤综合征时)
骨髓瘤肾病或管型肾病
感染性间质性肾炎:军团菌,钩端螺旋体
浸润性病变,如淋巴瘤

SLE = 系统性红斑狼疮。

急性肾衰竭

急性肾衰竭是一种综合征,肾小球滤过率在若干日中出现下降。医院里的急性肾衰竭,大多都有血流动力学和中毒性的病因。其他病因还有阻塞,小管间质病(如骨髓瘤肾病),血管病(如 HSU 和 TTP),硬皮病肾病,粥样硬化性栓塞病,抗磷脂抗体综合征,以及引起 RPGN 的肾小球病等。急性肾衰竭病人最好由肾前性、肾性和肾后性病因进行检查。全面和系统检查应由周密的病史和体检开始,再继以有选择的实验室和放射线检查项目。尿液分析在病因检查中常起关键作用。

急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎(RPGN)常以激烈的急性肾衰竭出现,并常伴有系统性血管炎特征,肾炎性尿沉渣改变,GRF 迅速下降。RPGN 主要有以下 4 型:

抗肾小球基底膜病

抗肾小球基底膜(GBM)病可以肺出血出现,亦可无此表现。抗 GBM 病是 RPGN 病因中最激烈的一种。针对Ⅳ型胶原表位(epitope)的获得性自体抗体导致坏死性新月体型肾小球肾炎,肾功能迅速破坏。如肌酐 >6.8 mg/dL,或已无尿(anuria),即难恢复,故诊断和治疗不容迟延。血清学诊断敏感而特异,有

时血清学检查阳性无需再做组织诊断。

抗中性细胞胞质抗体相关性血管炎

抗中性细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎包括 Wegener 肉芽肿，微小多血管炎，Churg-Strauss 综合征和特发性少免疫性(pauci-immune)新月体性肾小球肾炎等。Wegener 肉芽肿病是一种侵害上气道、鼻窦、肺和肾的坏死性肉芽肿性血管炎。典型肺损害是空洞性结节。所有 ANCA 相关性肾小球肾炎的肾内病理改变都是相同的，即少免疫性坏死性的新月体性肾小球肾炎。微小多动脉炎(microscopic polyangiitis)伴有皮肤损害、多神经炎和肺出血(可能危及生命)。Churg－Strauss 综合征的特征是嗜酸性粒细胞增多和哮喘。特发性少免疫性新月体性肾小球肾炎的肾脏表现很有特色，ANCA 阳性，但无系统性血管炎的肾外表现。

低补体血症性免疫复合体肾小球肾炎

补体降低的免疫复合物性肾小球肾炎包括 SLE，链球菌感染后肾小球肾炎，感染性心内膜炎，分流性肾炎，膜增生性肾小球肾炎，冷球蛋白血症，以及与脏器脓肿相关的肾小球肾炎等。

补体正常的免疫复合体肾小球肾炎

这类包括 IgA 肾病和 Henoch-Schönlein 紫癜。前者是最常见的肾小球肾炎，肾小球系膜沉积以 IgA 为主。此病轻重不一，从无症状性血尿至新月体性 IgA 肾病发展的 RPGN 都可见到。但 Henoch-Schönlein 紫癜常为自限性，胃肠道亦可受累，下肢伸侧有可触的紫癜。

慢性肾病

美国肾病基金会已对慢性肾病分期作出界定(表 110-3)。慢性肾病被界定为肾脏损害或 GFR＜60/(min · 1.73 m^2)已达 3 个月以上。肾损害是指有肾损害的病理改变或标志，包括血或尿成分改变和影像检查的改变。24 小时排出白蛋白 30～300 mg 即为微白蛋白尿症(microalbuminuria)。估计美国成人中约 11.7% 尿中皆有白蛋白排出异常，并随年龄增长而增多。肾衰竭是指 GFR＜15/(min · 1.73 m^2)并有尿毒症体征和症状，或需就 GFR 减低的并发症进行肾脏补偿疗法。末期肾病则指须做透析或移植治疗的病例，而无论其 GFR 水平如何。

表 110-3

慢性肾病分期*

分期	情况	GFR [mL/(min · 1.73 m^2)]
1	肾损害但 GFR 正常或↑	≥90
2	肾损害 GFR 轻度↓	60～89
3	GFR 中度↓	30～59
4	GFR 重度↓	15～29
5	肾衰竭	＜15(或透析)

*慢性肾病指肾损害或 GFR＜60 mL/(min · 1.73 m^2)≥3 月。肾损害指病理改变或有损害标志，包括血(尿)或影像检查异常。

GFR＝肾小球滤过率。

由 www.kidney.org/professionals/doqi/kdoqi/Gif_File/kck_t10.gif.

慢性肾病患者应安排肾病专科医师会诊。治疗上要侧重于减慢病情进展，优化药物治疗，并与肾补偿疗法联为一体。注意控制血压，应用血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂(必要时)，提供膳食咨询，精心调控钙、磷水平，监测甲状旁腺激素，矫治贫血(红细胞生成素和铁剂)等。及早作好肾移植登记和准备，对慢性肾病患者也是重要工作。患者仍能保持很好的生命质量，向肾补偿疗法的过渡也可以做到非常平顺而稳妥。

肾活检对肾病的评估

肾活检是评估肾病的极为重要方法。利用肾活检已发现一些新病变，如萎陷型局灶性和节段性硬化及类免疫性肾小球肾炎等。活检大多是在实时超声引导或 CT 导向定位下经皮实施的。近来对出血风险大的病人，正在采用经颈静脉的取材途径。现在为肾活检提出的指征是：

1. 未获血清学诊断的 RPGN。虽然有人只以血清学检查诊断 ANCA 相关血管炎，但有人仍要由病理检查求得证实。还有很多病变如冷球蛋白血症和 SLE 等，活检在治疗前为病人分类和治疗期间的随访追查上，都能起到无可估量的作用。

2. 无明显病因的肾病综合征。儿童时期对此都常规采用经验性类固醇治疗，因为很多都是类固醇治疗有效的微小病变。成人则常先做活检，再按病理改变安排适当治疗（彩页8图110-14）。
3. SLE并有肾脏受累。增生性改变较重的肾小球肾炎，如世界卫生组织（WHO）Ⅳ类SLE肾炎（彩页8图110-15），可以免疫抑制剂积极治疗。
4. 任何原因不明性肾衰竭。在医院获得的肾衰竭病人，虽很少做肾活检，但活检可能是很有帮助的，特别是拟做类固醇治疗如变应性间质性肾炎时。
5. 肾移植而有急性或慢性肾衰竭时，活检可能为诊断和治疗提供重要信息。
6. 低于肾病范围的蛋白尿，作为肾活检的指征尚未完全肯定。应再参照其他因素，如有无高血压，肾功能障碍，病人年龄和意向等，以定取舍。

有经验的术者在实时超声引导下，进行肾活检一般都是安全的。无凝血障碍的病人，出血风险1%～2%。

推荐阅读

Kidney Foundation DOQI Guidelines.
美国肾病基金会DOQI指导原则，可查www.kidney.org/professionals/doqi/index.cfm t10.gif.有关慢性肾衰竭处理已取得公认的工作准则，在此定期更新和发布。

Massry S, Glasscock R (eds). Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
肾病学专著。

（王贤才 译；余益吾，莫凌菲 校）

第111章

肾的组织结构和功能

C. Craig Tisher

肾脏的复杂多细胞组分与其功能特性的复杂性是息息相关的。肾脏的职责是保持体液容积和离子组成;排出固定即非挥发性代谢废物如肌酐、尿素和尿酸,排出外源性药物和毒素。肾脏又是一个重要内分泌器官,产生肾素、红细胞生成素、1,25-二羟胆钙化醇(1,25-dihydroxycholecalciferol)、前列腺素和激肽;它还是很多激素作用的靶器官。肾脏还分解小分子量蛋白,并有很多代谢功能(如产氨和葡萄糖异生作用)。

发育

肾脏源出二处:(1)输尿管芽(ureteral bud),由此产生输尿管、肾盂和集合管;(2)后肾原基(metanephric blastema),产生肾小球和肾小管。胚胎发生期间,先后有3套排泄器官发生,即原肾(前肾)(pronephros)、中肾(mesonephros)和后肾(metanephros)。恒肾(永久肾)是由后肾演化来的。肾脏形态学发生的细胞和分子机制包括细胞增生、细胞核原癌基因(proto-oncogenes)和同源框基因(homeobox genes)表达、肽生长因子作用以及细胞黏着与细胞外基质成分的改变等。

大体解剖

肾脏位于腹膜后间隙,自第12胸椎至第3腰椎。右肾常更靠尾端,而左肾则稍大。成人每个肾约重115~170 g,约大11cm×6cm×2.5 cm,外覆坚韧的纤维弹性囊。

肾脏一分为二切开,可见切面内区颜色较暗,为髓质;外层发白,厚约1 cm,为皮质。人类的肾为多乳头结构,髓部分为8~10个带条纹的圆锥形团块,即**锥体**(pyramids)(图111-1)。锥体基部位于皮髓交接处,尖部伸向肾盂,形成一个乳头。每个乳头都有很多小孔,为集合管(Bellini)。在锥体间向下延伸的皮质部分,即Bertin隔。仔细观察切面,可以发现纵向细纹,即髓放线(Ferrein),进入皮质。髓外线虽有其名,实际上它是皮质的部分,即近端肾小管直部、粗升支和集合管形成的。

肾盂(renal pelvis)是输尿管上端的囊状扩张。2~3个肾大盏进入肾盂,在此分为肾小盏,分别包绕肾乳头。

肾单位

人类每个肾约有0.8~1.2×10^{6}个肾单位(nephrons),即肾的功能单位,由肾小球(肾小体)、近端肾小管、肾袢细支和远端肾小管构成,都来自后肾原基(图111-2)。连接小管为过渡段,据信亦来自后肾原基,连接肾单位与集合管系统。

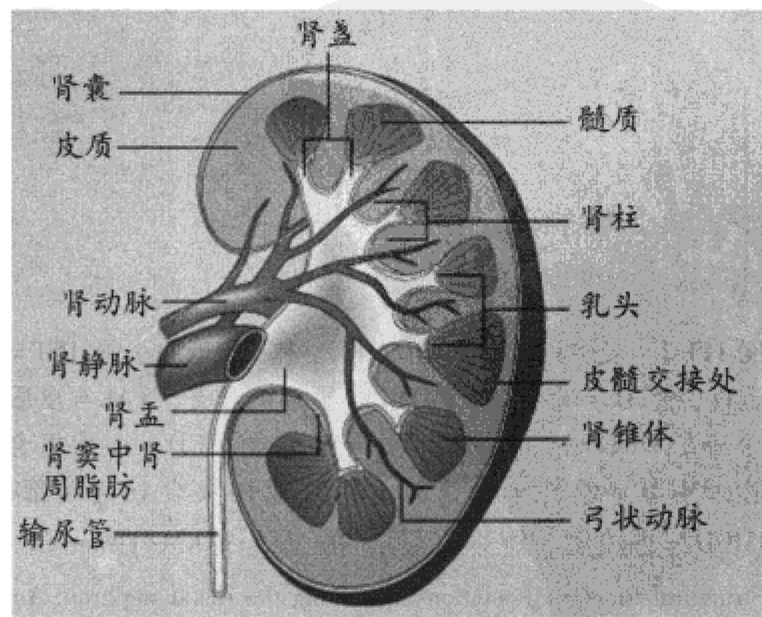


图111-1 人肾纵切面,显示大体解剖结构。

结构

肾皮质可分为两个结构区，即**皮质迷路**(cortical labyrinth)和**髓放线**(medullary rays)(图 111-1)。皮质迷路是髓放线周围的肾实质延续区，肾小球、近端和远端肾曲管、连接小管、集合管起始段、叶间静脉皆在皮质迷路，还有丰富的毛细血管网。髓旁肾单位上行集合小管在皮质迷路内融合为弓状。髓放线含近端和远端直小管以及所有进入髓部的集合管。

髓部肾单位，各节段解剖层次井然有序，并把髓

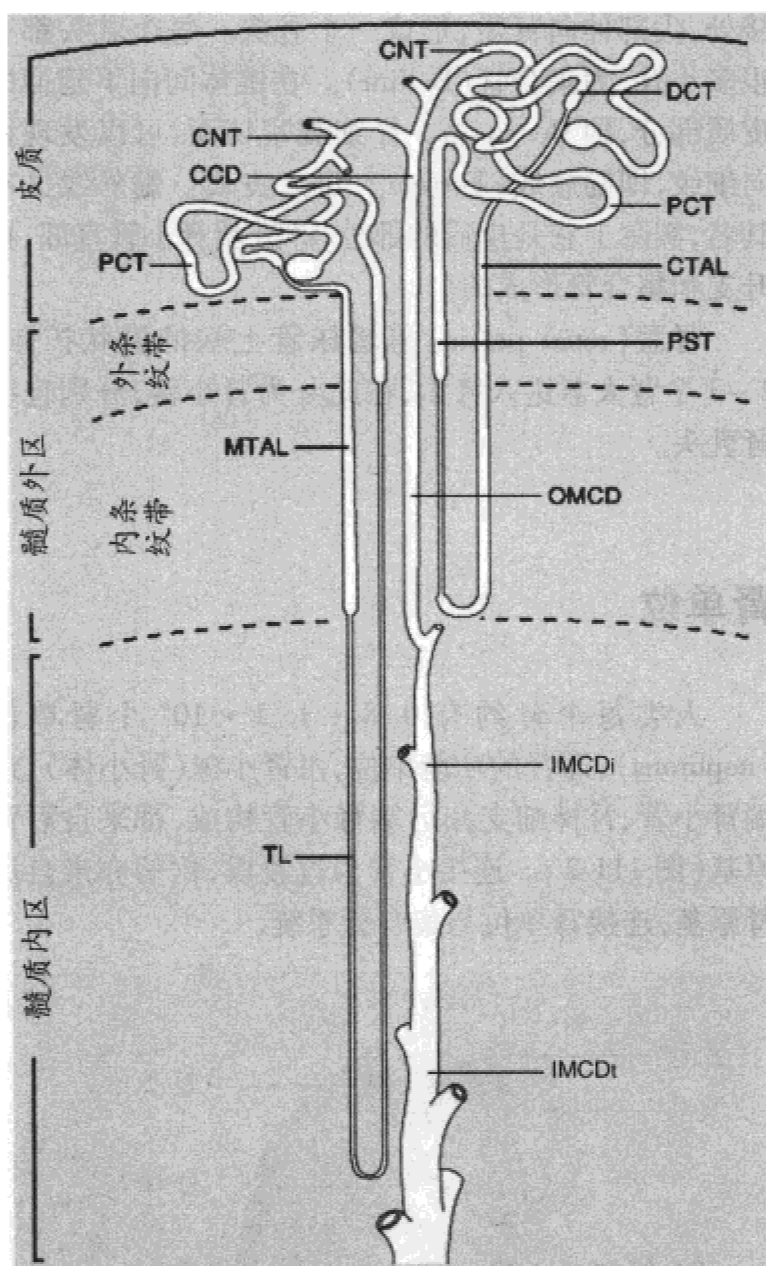


图 111-2 表层和髓旁肾单位图解。PCT = 近曲小管；PST = 近直小管；TL = 肾袢细支；MTAL = 髓部粗升支；CTAL = 皮质粗升支；DCT = 远曲小管；CNT = 连接段；CCD = 皮质集合管；OMCD = 髓外集合管；$IMCD_i$ = 髓内集合管起始部；$IMCD_t$ = 髓内集合管终末部。(仿 Madsen KM, Tisher CC. Structural-functional relationships along the distal nephron. Am J Physiol, 1986, 250: F1 - F15.)

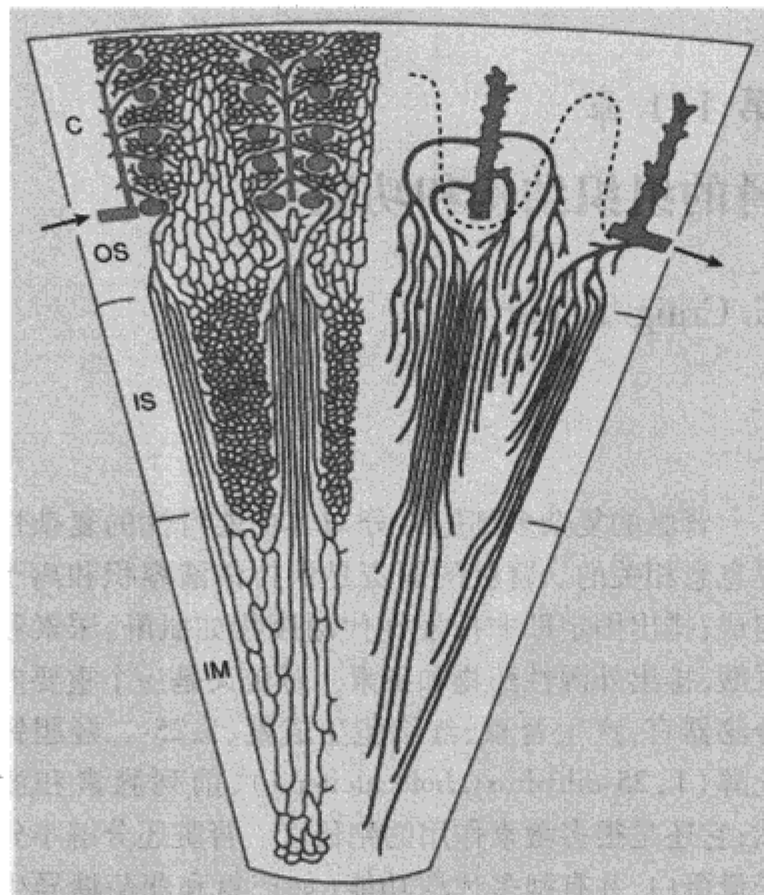


图 111-3 肾皮质和髓质血管配置示意图。(由 Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidnry. In Seldin DW, Giebisch G (eds). The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 2nd Ed. New York: Raven Press, 1992, p 709.)

质分为内、外二区，外区又再分为内、外条纹带(图 111-2)。髓质外区的外条纹带是近直小管、粗升支和集合管的终末部。髓质外区较厚实的内条纹带，含有细降支、粗升支和集合管。长袢的细降支与细升支以及集合管都在髓质内区。肾皮质和髓质中肾实质的这些精微结构，是肾脏复杂功能很多表现的解剖基础。

血管组织

结构

肾脏拥有大量血管组织，血流量约占心排出量的 20% ~25%。肾主动脉分为前、后二支，再由此分出 5 条**肾段动脉**(segmental arteries)。肾段动脉横过肾窦，分为**叶间动脉**，进入肾实质，沿相邻肾锥体间的 Bertin 隔，走向皮质(图 111-1)。叶间动脉在皮髓交接区分为**弓状动脉**，行程较弯，在肾锥体基部运行，发

出**小叶间动脉**(interlobular arteries),在皮质上行至肾表面。

输入小动脉(afferent arteries)是小叶间动脉的分支,每支输入小动脉分别供应一个肾小球(肾小体)[①](图111-3)。**输入小动脉**离开肾小球,即分为精微的小管旁微循环。皮质表层和中层肾小球的输出动脉形成的毛细血管网,供应皮质迷路和髓放线,而髓旁肾小球的输出小动脉则为整个髓部的血液来源。在髓质外区的条纹带,这些血管分支形成**降直小管**(**descending vasa recta**),位于血管束中。这些降直小管在髓质的不同层面离开血管束,形成毛细血管网。**升直小管**(ascending vasa recta)流经髓质。

功能

体重70 kg的人,肾血流量(RBF)约占休息时心排出量的1/5~1/4,或1.2 L/min。肾皮质接收RBF的85%~90%,髓质外区10%,髓质内区(含肾乳头)约1%~2%。切除一肾后,剩下的肾数周内血流量几可增长一倍。

RBF和肾小球滤过率(GFR)在灌注压很大范围内,都能保持相对稳定,称为**自体调节**(autoregulation)。在灌注压80~180 mmHg范围内,肾血管平滑肌细胞的内在特性即可通过肌原性反射(myogenic reflex),对血管壁张力进行瞬时调节(instantaneous alterations)而使RBF和GFR保持稳定。

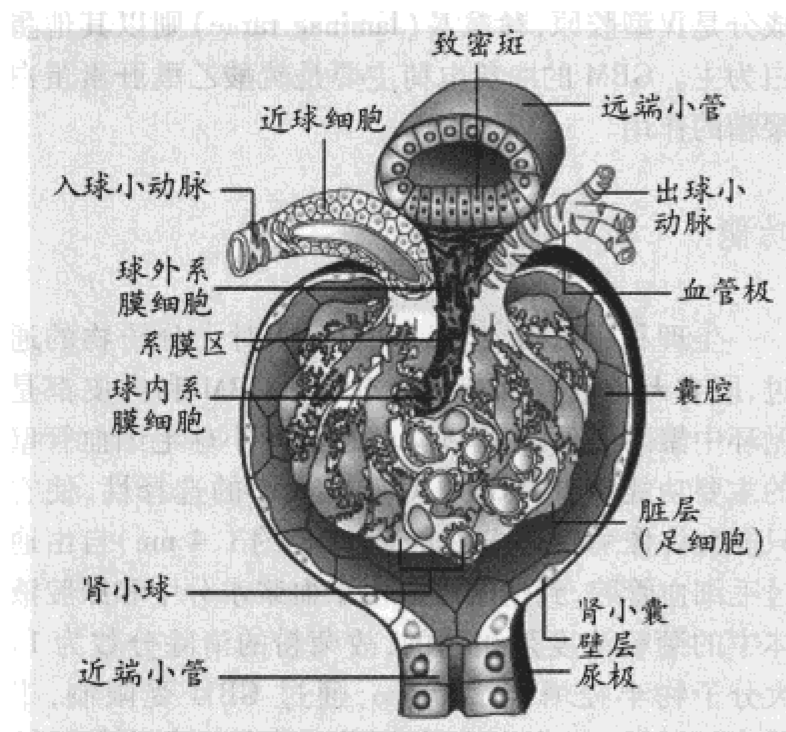


图111-4 肾小球三维示意图。(由Bargmann W. Histologie und Mikronscopiche Anatomie des Menschen. Stuttgart, George Thieme Verlag, 1977, p 86.)



图111-5 肾小球断面显示内皮细胞(E)、系膜细胞(M)和脏层上皮细胞(V)及壁层上皮细胞(P)。(×480)

很多激素和神经因素都能改变RBF。可使RBF减少的肾血管收缩因素如内皮缩血管肽(endothelin)、血管紧张素Ⅱ、血栓烷(thromboxane)、α肾上腺素能系统兴奋、加压素、儿茶酚胺等。可使血管舒张的因素是前列腺素PGI_2、PGE_2和心房肽(atrial peptides)、缓激肽、内皮衍生性舒张因子或一氧化氮等。

肾小球

结构

肾小球的解剖学正确术语是**肾小体**(renal corpuscle),但肾小球的应用已甚普遍,故亦常沿用。肾小球包括血管球(glomerular tuft)和肾小囊(Bowman囊)(图111-4)。血管球有3种特化细胞、基底膜和支持组织即肾小球系膜(mesangium)。三种特化细胞是毛细血管腔壁的**内皮细胞**、血管球中心区的**系膜细胞**和毛细血管外面的**脏层上皮细胞**(图111-5)。还有第4种细胞即肾小囊的**壁层上皮细胞**。在入球和出球小动脉进出肾小球的血管极(vascular pole)处,脏层上皮与壁层上皮相连。因此肾小球就像是毛细血管从突入而形成的上皮腔隙。肾小囊腔亦称"尿腔"(urinary space),是脏层上皮细胞和肾小囊壁

①现知每条输入小动脉也可供应几个肾小球。——译者

层上皮细胞间的区域。此处接受滤液，离开肾小囊在尿极处进入近端肾小管(图 111-4)。血液和尿腔间的滤过障壁是由毛细血管袢内衬有孔内皮、外周肾小球基膜(GBM)和其上脏层上皮细胞构成的(图 111-6)。人类每个肾小球的滤过面积平均约 0.136 mm^2。

功能

超滤

体重 70 kg 的人，肾脏每天通过名为**超滤**(ultrafiltration)的过程，产生肾小球滤液约 180 L。这是尿液形成的开始。促使液体从肾小球毛细血管越过管壁进入肾小囊的推动力，来自心脏泵作用的液压(hydraulic pressure)。每个肾小球的滤过速率即单个肾单位肾小球滤过率(SNGFR)为 60 nL/min，单位面积比人体其他毛细血管床高出很多。滤过率与通过肾小球毛细血管壁的净超滤压(P_{UF})成正比，决定于液压(P)与膨胀压(Π)之差(Starling 作用力)，肾小球毛细血管腔与肾小囊腔即受此力作用。毛细血管壁固有的水通透性(K)和表面积(A)共同决定的超滤系数(K_f)，也是决定超滤的重要因素。故

$$\begin{aligned} SNGFR &= K_f \cdot \overline{P}_{UF} \\ &= K_f \cdot [(\overline{P}_{GC} - P_T) - (\Pi_{GC} - \Pi_T)] \\ &= k \cdot A(\overline{\Delta P} - \overline{\Delta \Pi}) \end{aligned}$$

式中 GC 和 T 分别指肾小球毛细血管和肾小囊腔，上横线为平均值。

由于正常情况下，超滤液中几无蛋白，故尿腔中膨胀压(Π_T)接近于 0，不会影响超滤过程。肾小球毛细血管膨胀压增加(如多发性骨髓瘤及其典型高蛋白血症时)，肾小囊腔中液压增加(由于输尿管梗阻)或肾小球毛细血管液压减低(如低血压时)，皆可使 SNGFR 减低。

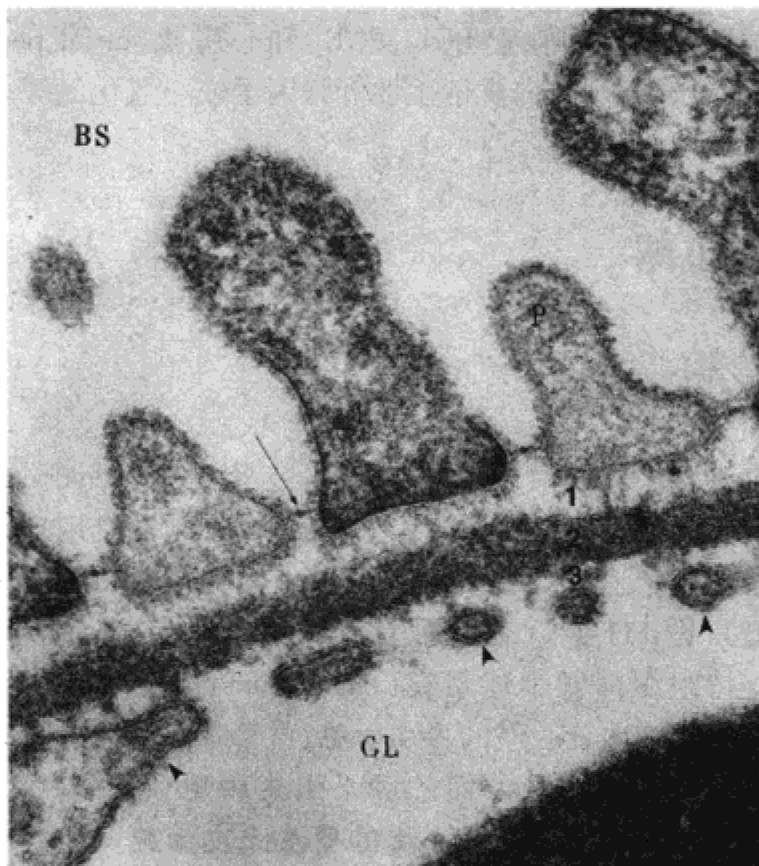


图 111-6 肾小球毛细血管壁断面显示脏层上皮细胞足突(P)，有孔内皮细胞(箭头)和 3 层肾小球基膜(GBM)，即外疏层(1)、致密层(2)和内疏层(3)。BS = 肾小囊；CL = 毛细血管腔；箭头 = 裂隙滤过隔。(×120 000)(由 Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. In Brenner BM, Rector FC Jr 〈eds〉. The Kidney. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991, p 14.)

肾小球基膜

结构

肾小球基膜(GBM)是一种含水凝胶，由交联分子形成复杂的立体晶格样网络(图 111-6)。生化和免疫细胞化学研究发现：GBM 是由Ⅳ型和Ⅴ型胶原、层黏连蛋白(laminin)、硫酸乙酰肝素蛋白聚葡(heparan sulfate proteoglycans)、巢蛋白(nidogen)(entactin)以及其他成分组成的。**致密层**(lamina densa)的主要成分是Ⅳ型胶原，**稀疏层**(laminae rarae)则以其他蛋白为主。GBM 的净负电荷主要是硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的作用。

功能

生理和超微研究都证明：GBM 对大分子物的通过，既有**大小也有电荷选择作用**。GBM 和内皮都是循环中聚阴离子(polyanions)越过肾小球毛细血管壁的主要功能障壁。GBM 对质粒大小的选择性，使它只能允许像菊粉这样的分子(半径约 1.4 nm)自由通过毛细血管腔，到达尿腔。由于血浆水分中和尿腔液体中的菊粉浓度是相同的，故菊粉的清除分数为 1。大分子物半径增至 2.0 nm，通过 GBM 受限制，半径 >4.2 nm 时，完全受限；因此正常情况下它们的清除分数接近于零。

除分子大小外，分子电荷对其通过肾小球毛细血

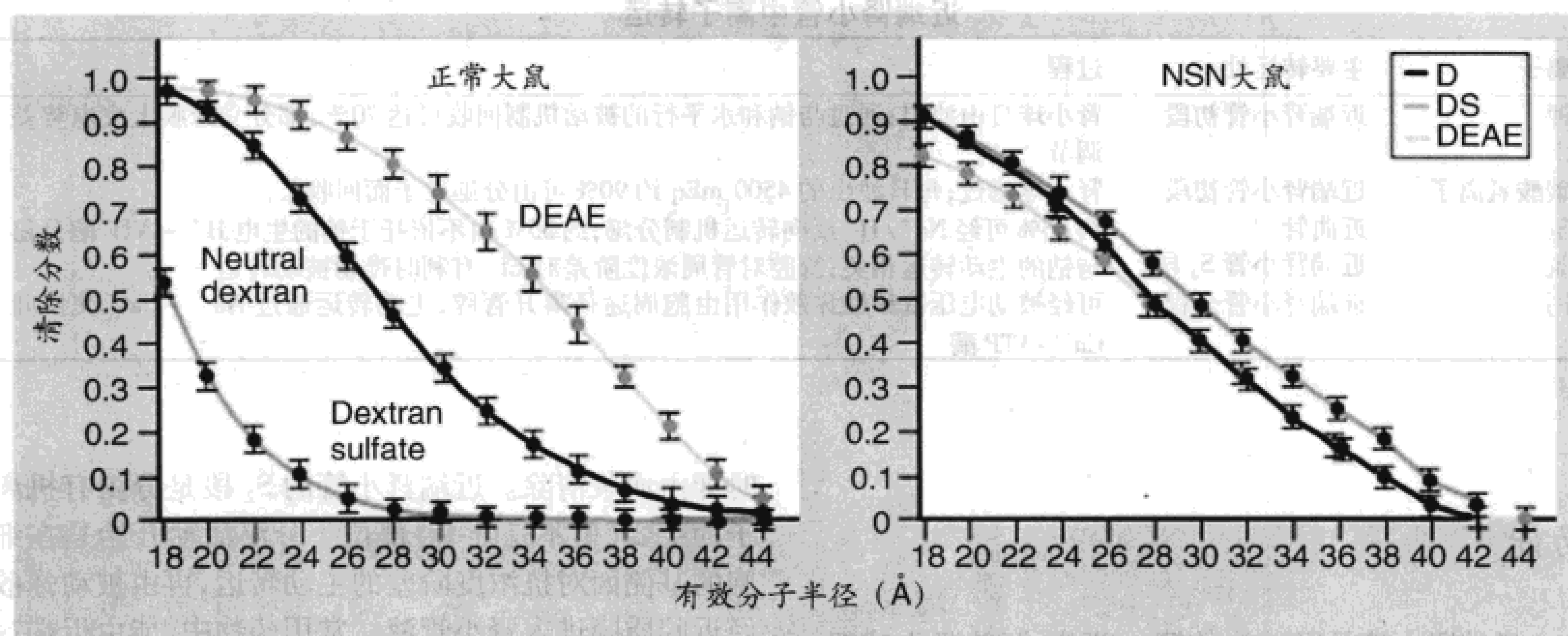


图 111-7　正常大鼠(左)和肾毒性血清性肾炎大鼠(NSN,右)的二乙胺乙基(DEAE)葡聚糖(正电荷分子)、中性葡聚糖(D)(电荷中性)和硫酸葡聚糖(DS)(负电荷分子)的清除分数,与有效分子半径的函数关系。数据皆以平均值±1SEM表示。(由 Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, et al. Permselectivity of the glomerular capillary wall: Facilitated filtration of circulating polycations. J Clin Invest, 61:72, 1978. 版权属美国临床研究协会,惠允引用。)(SEM=均值标准误。　——译者)

管壁也有很大影响。GBM 的大小和电荷选择性归纳如图 111-7。

球旁器

结构

球旁器(juxtaglomerular apparatus)位于肾小球的血管极(vascular pole)(图 111-4),由致密斑、入球和出球小动脉、球外系膜等 4 种结构构成。入球小动脉壁有异化的平滑肌细胞,即所谓肌上皮细胞(myoepithelial cells),分泌肾素(renin)。

致密斑(macula densa)是皮质肾袢粗升支内特化细胞的斑块样结构,与肾小球外系膜接触(图111-4)。

功能

球旁器据信有**肾小管肾小球反馈作用**,即肾小管液中的成分流经致密斑时,可能是通过调节肾素分泌而改变其相关肾小球的滤过速率,最终对肾小球的血流动力学情况起到调节作用。

近端肾小管

结构

近端肾小管包括位于皮质迷路的起始**曲部**(pars convoluta)和位于髓放线的**直部**(pars recta)。近端肾小管细胞高,刷状缘突出,使腔膜表面大为增加。这些细胞有发育完好的胞内溶酶体器,对肾小球滤液中大分子物如清蛋白等的吸收与降解,有重要作用。

基侧质膜(basolateral plasma membrane)因为相邻细胞间基底和外侧胞质突的广泛嵌合(interdigitation)而大为扩增。这段肾小管对钠的主动转运特征,就是由于基侧膜有 Na^+-K^+ ATP 酶("钠泵")存在。紧靠嵌合的基侧膜突起处,有无数拉长的线粒体,主动转运所需细胞能量即源于此。复杂精微的基侧膜在表面积、膜上 Na^+-K^+ ATP 酶活力以及对钠与其他离子转运能力等方面,都与近端肾小管的长度极为相关。所以对溶质和液体的固有转运速率,是随着近端肾小管的长度而减低的。

表 111-1

近端肾小管中离子转运

离子	主要转运处	过程
钾	近端肾小管初段	肾小球自由滤出；通过与钠和水平行的被动机制回收可达 70%，部分受跨膜上皮电势差调节
碳酸氢离子	近端肾小管初段	肾小球滤过；每日滤出的 4500 mEq 约 90% 可由分泌质子而回收
氢	近曲管	约 65% 可经 Na^+/H^+ 反向转运机制分泌；约 35% 由不依托于钠的生电 H^+ - ATP 酶分泌
氯	近端肾小管 S_2 段	与钠的主动转运相关；管腔对管周浓度阶差对 Cl^- 有利时推动被动转运
钙	近端肾小管全程	可经被动电压依赖性弥散作用由胞周途径离开管腔；主动转运通过 Na^+ - Ca^{2+} 交换和 Ca^{2+}-ATP 酶

功能

近端肾小管是肾单位的第一部分，调整肾小球超滤液中容量和离子成分。正常情况下，通过等渗液回收，液量减低 60% 以上。促使溶质回收的主要驱动力，是基侧膜上的 Na^+-K^+ ATP 酶。通过在细胞内保持低钠浓度，可使钠循其电化学阶差越过腔质膜被动进入细胞。在近端肾小管初期，这样形成的小电势差（PD）使管腔为负性。基侧面在 Na^+-K^+ ATP 酶作用下，钠被主动泵出细胞。此过程形成的轻度渗透阶差，有利于液体的回收。小管周围毛细血管和间质中渗透压与液压平衡（Starling 作用力），决定钠与水分紧密连接未封口处（non occluding tight junction）由细胞间隙向肾小管回渗漏（backleak）程度，从而决定钠与水分及其他溶质的净回收情况。近端肾小管对水的通透性（permeability）很大程度上是由于一种跨膜蛋白"水孔蛋白－1"（aquaporin 1）的存在，它在腔膜和基侧膜上，起分子水通道（molecular water channel）作用。

葡萄糖、氨基酸、枸橼酸、乳酸、乙酸和磷酸等物，也是通过钠联主动转运机制在近端肾小管初段回收的。其他离子的转运情况见表 111-1。碳酸氢离子回收要点见图 111-8。

近端肾小管还是以谷氨酰胺为底物的**氨重要生成处**。氨与质子结合生成氨离子（NH_4^+），再分泌到管腔。代谢性酸中毒和血钾减低时，此过程更为加强。

分泌

近端肾小管也能通过分泌改变肾小管成分，此中机制已有充分了解。肝脏产生的很多阳离子和阴离子有机废物如尿酸、马尿酸、草酸和胆盐等，皆须由肾排出。有些外源性化合物和药物，也是首次通过肾脏时即由血浆清除。近端肾小管的 S_2 段是分泌有机离子的主要（但不是唯一）部位。分泌活动开始是在细胞的基侧面对抗浓度阶差的主动转运，再由被动弥散经近腔质膜进入肾小管液。常用药物中，能由近端肾小管分泌的择要摘录于表 111-2。

肾袢（HENLE 袢）细支

结构

在肾髓质内、外条纹带交接处，近端肾小管末段突然过渡到肾袢细降支（descending thin limb）（图 111-2）。短袢肾单位的细降支短，在肾袢弯曲附近与粗降支连续。长袢肾单位的细降支长，进入髓质内区，弯曲后作为细升支折回。细支内衬的是低平的简单上皮。

功能

肾袢细支在尿液浓缩和稀释上起重要作用，髓质

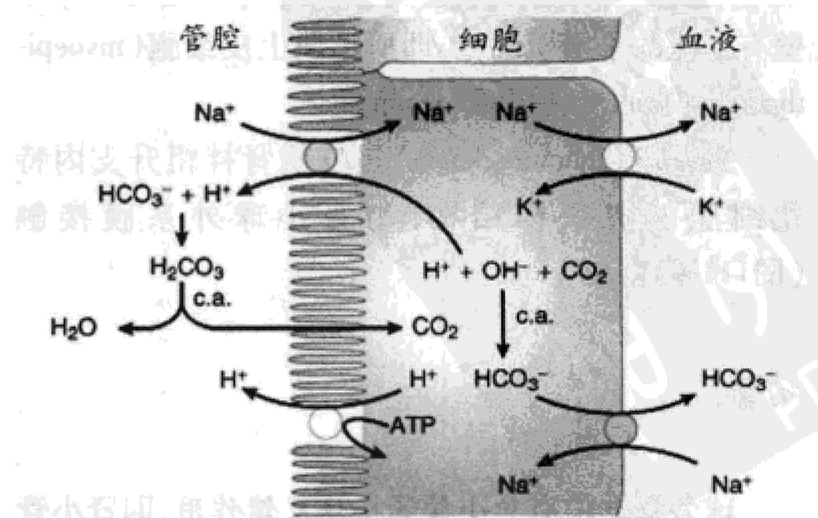


图 111-8 近曲小管中碳酸氢离子回收的主要机制图解。c. a = 碳酸酐酶；ATP = 三磷酸腺苷。

表 111-2

近端肾小管分泌的常见药物

阳离子	阴离子
西咪替丁	青霉素
百草枯(除莠剂)	呋噻米(速尿)
奎宁	丙磺舒
吗啡	水杨酸盐
甲氧苄啶	乙酰唑胺
阿托品	氯噻嗪类
肾上腺素	头孢噻芬
	依他尼酸(利尿酸)

内区中的细降支,由于跨膜蛋白即水孔蛋白1的存在,对水的渗透性(osmotic permeability)(Lp)很高,而对溶质的渗透性(Ps)甚低,故能促使水分由肾小管腔进入周围高渗性髓部间质,而使小管液中NaCl与尿素浓度增高(图111-9)。严格限制水时,人类肾小管液张力(tonicity)可达1200 mOsm/kg H_2O。

肾袢细升支对水的渗透性低,对水的通透性中等,对NaCl的通透性甚高。周围间质中的NaCl浓度比发夹样折回处的小管液低,尿素浓度则较此为高。这些情况有利于肾小管液的稀释,因为NaCl向肾小管外的被动运动,超过尿素被动进入肾小管液。因此在肾髓质内区任何水平,周围肾间质中液体的张力都高于肾袢细升支中液体(图111-9)。总计肾袢细支回收肾小球滤液约15%,钠和氯离子回收约25%。

远端肾小管

结构

远端肾小管包括形态学不同的两个节段,即肾袢的**粗升支**(TAL)和**远曲小管**(DCT)(图111-2)。粗升支经髓质外区上行至皮质所属肾小球附近,止于致密斑的紧上方,因此它可分为髓质和皮质两段。

粗升支由立方细胞构成,细胞内线粒体被拉长,大量基侧膜内褶,相邻细胞嵌合。这些超微特征是参与溶质主动转运的上皮细胞典型表现。**致密斑**是粗升支皮质段的特化区,与球外系膜接触(图111-4)。

远曲小管是远端肾小管的终末部,始于致密斑上

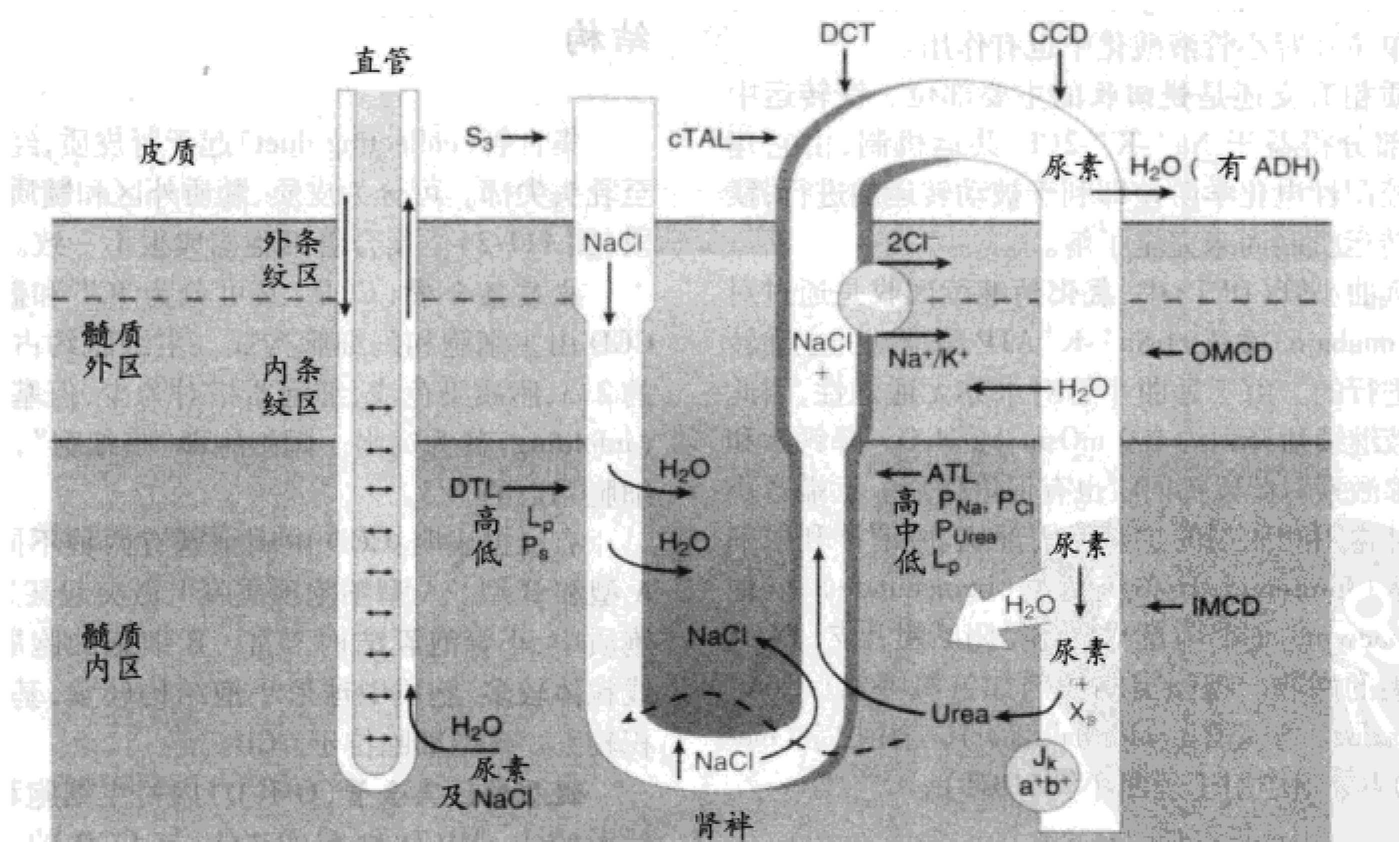


图111-9 肾脏反流倍增(countercurrent multiplication)和交换系统主要内容示意图(说明见正文)。粗黑线表示肾单位中对水无通透性的节段,阴影表示肾髓部间质中张力的进行性增高。S_3 = 近端肾小管第3段;DTL = 细降支;ATL = 细升支;cTAL = 皮质粗升支;DCT = 远曲小管;CCD = 皮质集合管;OMCD = 髓质外区集合管;IMCD = 髓质内区集合管;Lp = 水渗透性;P_S,$P_{Na,Cl}$,P_{ure} = 溶质,Na^+,Cl^-,尿素等通透性;X_S = 不回收溶质;$J_K a^+ b^+$ = Kidd抗原和尿素转运。(仿Brenner BM, Coe FL, Rector FC Jr 〈eds〉. Renal Physiology in Health and Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1987, pp 53 and 160.)(ADH = 抗利尿激素。——译者)

方，相距程度不一。远曲小管的细胞与粗升支相似。

功能

粗升支通过顶质膜中 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 共运机制，主动回收 NaCl(图 111-9)。所需能量由基侧质膜上 Na^+-K^+ ATP 酶提供。髓部粗升支的主要功能是形成和保持髓部间质的高渗状态，以产生最大浓缩度的尿液，而皮质段则继续使肾小管液稀释，以产生最大稀释度的尿液。因此从皮质粗升支流出的肾小管液，渗透压 <150 mOsm/kg H_2O，原先由肾小球滤过产生的总液量，至此已减少 85%。

粗升支也由肾小管**回收钙**。整个粗升支对钙的转运很多是被动的，由跨上皮电势差(PD_t)驱动。主动转运是在皮质粗升支，而与 Ca^{2+}-ATP 酶活力、钠转运及无氧代谢无关。甲状旁腺激素(PTH)和环磷酸腺苷(cAMP)能增加皮质粗升支对钙的回收，降钙素(calcitonin)和环磷酸腺苷则对髓质粗升支有促进作用。

碳酸氢离子转运是通过基侧质膜上钠联 HCO_3^- 转运机制，在整个粗升支中进行。NH_4^+ 的主动和被动转运也在粗升支进行，即以 NH_4^+ 形式离开管腔，进入间质，以后再以 NH_3 形式回到集合管腔。因此这段肾单位在肾小管液酸化中也有作用。

皮质粗升支还是**镁回收**的主要部位。镁转运中的被动部分得益于 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 共运机制，由它建立的管腔阳性电化学阶差即利于被动转运的进行；镁的主动转运机制尚未完全了解。

在远曲小管(DCT)中，**氯化钠**继续回收是通过对哇巴因(ouabain)敏感的 Na^+-K^+ ATP 酶推动的主动转运机制进行的。由于远曲小管对水亦无通透性，因此肾小管液继续稀释到约 100 mOsm/kg H_2O。降钙素和甲状旁腺激素对此段钙回收也有促进作用。远端肾小管是几种常用利尿剂的主要作用部位，所谓袢利尿剂如呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、依他尼酸(ethacrynic acid)等的作用都是阻断粗升支(TAL)中氯化钠的回收。噻嗪类利尿剂如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、美托拉宗(metolazone)①等则作用于远曲小管(DCT)。

连接小管

结构

连接小管(connecting tubule)即连接段随集合管系统加入远曲小管(图 111-2)。连接小管是人肾的过渡部分，由 4 种特异细胞构成，是邻近远曲小管和集合管始部(ICT)细胞的混合体。最典型的是连接小管细胞，形态居远曲小管和集合管主细胞之间。闰细胞(intercalated cells)参与质子和碳酸氢离子转运，结构在连接小管中变异很大。

功能

甲状旁腺激素影响此段的钙转运，而加压素(vasopressin)(抗利尿激素，antidiuretic hormone)则对腺苷环化酶(adenylat cyclase)活力及水通透性皆无影响。此段回收钠而分泌钾。据认为，盐皮质激素对钾分泌至少有部分控制作用。连接段还参与质子及碳酸氢离子转运，还是肾脏产生和分泌激肽释放酶(kallikrein)的主要部位。

集合管

结构

集合管(collecting duct)起于肾皮质，经髓质下行至乳头尖部。可分为皮质、髓质外区和髓质内区等节段(图 111-2)。集合管细胞构成很不一致。

皮质集合管(CCD)又可分为 ICT 和髓放线部。CCD 由主细胞和闰细胞构成。主细胞约占细胞总数的 2/3，胞质染色浅，细胞器相对为少，但基质膜折叠(infolding)甚为突出。闰细胞即"暗细胞"，约占 CCD 细胞总数的 1/3。

有证据表明：CCD 中闰细胞有两种不同形态，即 A 型和 B 型。A 型细胞顶质膜上微突起甚为显著，顶胞质中，小管泡囊结构丰富。B 细胞的胞质较密实，线粒体较多，胞质中球形小泡结构较多，基侧膜表面积较大。B 型细胞位于 CCD。

髓质外区集合管(OMCD)内衬主细胞和闰细胞。后者约占 OMCD 细胞的 1/3，与 CCD 的 A 型细胞相似。

髓质内区集合管(IMCD)可分为两区，即位于髓质内区外 1/3 的起始 IMCD 和位于髓质内区远端 2/3 的终末 IMCD(图 111-2)。起始 IMCD 主要由主细胞

①原文为 metalazone，当误。 ——译者

构成,另有少数闰细胞,而终末 IMCD 只有一种细胞,即 IMCD 细胞。

功能

集合管是对小管液的容积和溶质组成进行最终调整的部位。

水的转运

水孔蛋白(AQP)-2,-3,-4 在集合管起分子水通道的作用(图 111-9)。AQP-2 主要在一切主细胞顶质膜和 IMCD 细胞上,而 AQP-3 则见于从皮质到乳头尖整个集合管系统的基侧膜。AQP-4 只限于髓质外区内条纹带和髓质内区外 1/3 处主细胞基侧质膜。集合管各节段的水渗透性主要由加压素控制。如无加压素,只有乳头集合管残留一些通透性;而在加压素作用下,主细胞和终末 IMCD 的所有细胞都对水表现出高度通透性(图 111-9)。但加压素诱导的抗利尿现象,肾小管液在 CCD 仍将大量回收。

蛋白和碳酸氢离子转运

整个集合管都参与质子转运,对肾脏酸分泌作最终调整。由于闰细胞中碳酸酐酶活力甚高,因此最初曾认为它们也参与尿的酸化。但免疫细胞化学研究发现顶膜有一种空泡型 H^+-ATP 酶,A 型闰细胞基侧膜中有一 Cl^-/HCO_3^- 交换器(图 111-10A)。这些情况说明 A 型细胞在 CCD 分泌质子即氢离子。免疫定位法(immunolócalization)确定 H^+-ATP 酶在 B 型细胞基侧膜,而功能性证据(functional evidence)则提示 Cl^-/HCO^- 交换器在这些细胞的顶膜,这些情况都说明 B 型闰细胞与碳酸氢离子的分泌有关(图 111-10B)。近来对 B 型细胞顶膜中 Cl^-/HCO_3^- 交换器的免疫定位,使 Cl^-/HCO_3^- 交换从功能上得到证实。

OMCD 中的闰细胞,分泌氢离子,这是盐皮质激素激发而与钠无关的主动机制,部分由 H^+-ATP 酶推动。IMCD 也参与尿液酸化。分泌酸的闰细胞位于起始 IMCD。微小插管研究(microcatheterization)已证实管腔 pH 是沿 IMCD 减低的。

尿素转运

无论有无加压素存在,皮质和髓质外区的集合管对尿素基本上都无通透性。终末 IMCD 中尿素回收,是通过一种对加压素敏感并能为根皮素(phloretin)抑制的易化转运途径进行的,有助于在髓质内区深部保持高尿素浓度,以利尿素的再循环,这对尿液最大浓缩是很重要的(图 111-9)。

钠和钾转运

集合管中几乎所有钠转运和大量钾转运,都是醛固酮(aldosterone)控制的。虽然肾小管排钠是在此区进行最终调整的,但实际由醛固酮调控的钠滤出负荷,估计不到 10%。醛固酮的靶细胞是主细胞,可使

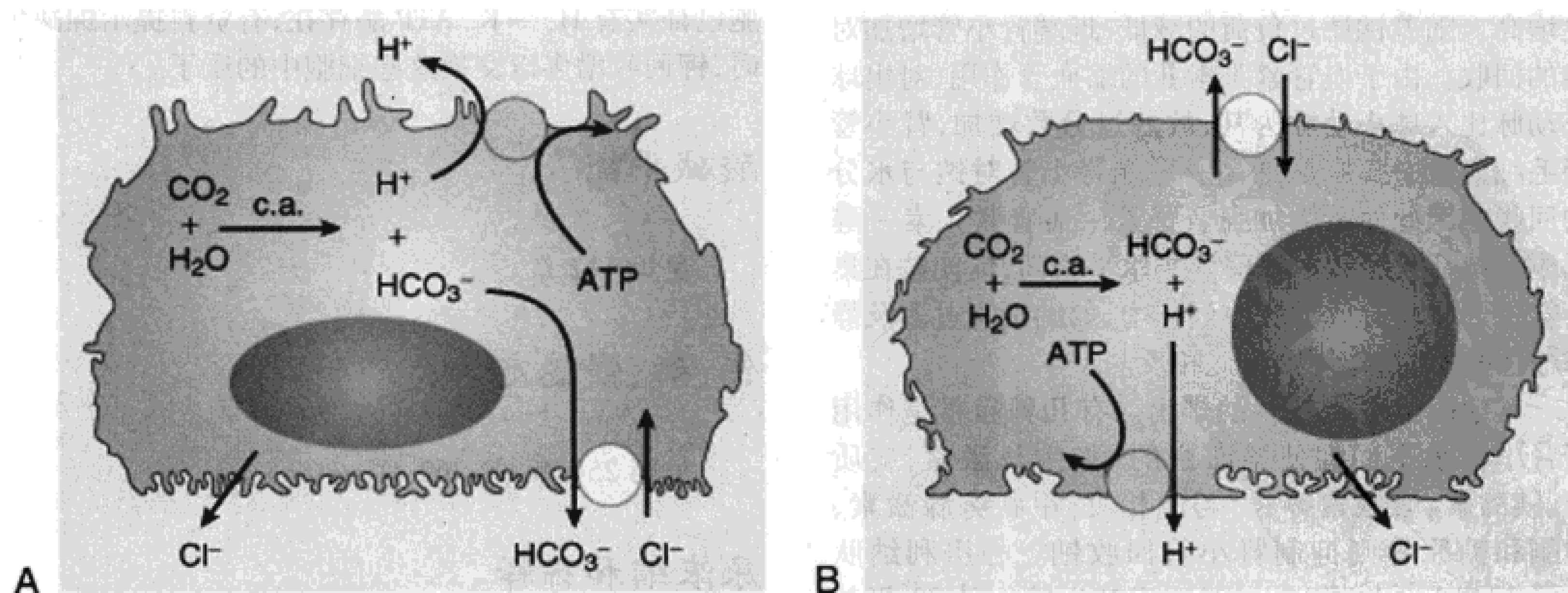


图 111-10 皮质集合管(CCD)A 型(上)和 B 型(下)闰细胞离子转运机制的图解。(由 Madsen KM, Verlander JW, Kim J, Tisher CC. Morphological adaptation of the collecting duct to acid-base disturbances. Kidney Int, 1991, 40 〈Suppl 33〉: S57–S63. 获准引用。)(c.a. = 碳酸酐酶; ATP = 三磷酸腺苷。——译者)

主细胞顶质膜中钠通道数量增多,从而增加钠的回收。钠通道使生电钠沿浓度阶差而进入,形成管腔负电势差。细胞内钠浓度增加,刺激 Na^+,K^+ - ATP 酶活动,为钠进入保持浓度差,与此同时细胞内钾浓度亦在增加。对醛固酮敏感的钾通道经腔膜分泌钾的活动,也因腔内负电势差而得以增强。因此可使血浆醛固酮水平提高的情况,就能提高钠吸收和钾分泌。

闰细胞也帮助集合管保持钾平衡。钾缺失时,闰细胞中的 H^+,K^+ - ATP 酶促使钾回收,以交换氢离子,整个 CCD 和 OMCD 皆有此活动。

正常肾单位功能组合

钠的稳定

每天由肾小球滤出的钠约 25 000 mEq(140 mEq/L×180 L),而对容积状况良好的人,实际由尿排出的不到1%。即滤出的钠,绝大多数都在肾单位中回收了。滤过的钠正常约 65% 在近端肾小管回收,20% 在 TAL,7% ~10% 在 DCT,其余皆由集合管回收。盐负荷加重时,尿钠排出不断增加,直至量入为出,达到新的稳态。但在到达稳态前,机体是处于正钠平衡,故水分滞留,体重增加。限制钠摄入,即可起到相反作用,直至肾脏充分代偿(约需 3 ~5 日)。

有些因素影响正常钠平衡。如肾脏对有效动脉血容量是极为敏感的。脱水及失血所致急性容量缺失时,由于心排出量减少,RBF 和 GFR 下降,促使肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化,肾脏交感神经活性增高。随着钠滤过负荷的减低,近端肾小管增加对钠的回收。由于血管紧张素Ⅱ的缩血管作用,对出球小动脉比入球小动脉为甚,故滤过分数增加,肾小管旁毛细血管中膨胀压增高。近端肾小管对钠与水分的回收亦因此而更为加强。肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化所致血浆醛固酮水平增高,促使钠在集合管中回收。有效动脉血量扩增,如钠摄入过多及静脉输注盐水时,作用则与此相反。

其他因素也能控制钠排出。有几种激素是作用于肾小管水平而促使钠滞留的(如生长激素、皮质醇、胰岛素、雌激素等)。与此相反,甲状旁腺激素、孕酮和糖原等则抑制肾小管回收钠。心房利钠肽(atrial natriuretic peptide)是心房产生的一种 28 氨基酸肽,心房受到牵张(如中心血容量增大)时,即有此物释放入血,促使钠排出,此中机制部分亦与抑制集合管对钠的回收有关。

钾的稳定

肾脏是保持人体钾稳定的主要器官。体重 70 kg 的人,全身钾总量约为3500 mEq,98% ~99% 皆在细胞内,浓度为 125 mEq/L。细胞外液中的钾浓度为 3.5 ~4.5 mEq/L。每天滤出的钾约 720 mEq(4.0 mEq/L×180 L),但体内钾储备正常的人,只有 10% ~15% 由尿排出。钾排出量一般与摄入量相当。正常钾摄入约 100 mEq/d,排出仅约 10 mEq。滤过的钾量约 70% 在近端肾小管回收,另约 15% ~20% 在肾袢回收。钾摄入增加时,肾能迅速作出反应,使钾排出量增加 10 倍之多。但在钾缺失时,肾脏排钾需经约 14 日调整才能达到新的稳定,这样长的时间是足以发生大量钾流失的。

钾排出的最终协调处是集合管。通常主细胞在盐皮质激素控制下分泌钾,而闰细胞则职在回收。最终由尿排出的钾,大多是由集合管分泌的。有几项因素影响肾脏排钾,如远端肾小管流速、酸碱平衡、醛固酮以及远端肾小管的电负性等。集合管分泌钾与流量有关,已被充分证明。流量增加(如利尿剂作用)时,进入集合管的钠亦相应增多,促使钠回收和钾分泌。代谢性酸中毒时,钾分泌受到抑制;呼吸性酸中毒时亦有此作用,但程度较轻。代谢性碱中毒时的情况则与此相反。循环中醛固酮水平增高(如血钾增高所致)时,主细胞以钠交换钾的活动相应增加,故钾分泌增多。此外,管腔负电势增加,管腔钾浓度减低,细胞内钾浓度增高,以及腔膜对钾的通透性增加等情况,都能促使主细胞分泌钾。

肾脏对血钾减低亦有防护作用。集合管的闰细胞已证实有 H^+ - K^+ATP 酶存在,有资料提示钾缺失时,钾回收增多以交换这些细胞中的质子。

酸碱平衡

见第 112 章。

钙、磷、镁稳定

见第 257 章,第 262 章。

尿浓缩和稀释

见第 112 章。

推荐阅读

Alpern RJ. Renal acidification mechanisms. In Brenner BM (ed). The Kidney. 6th ed, Philadelphia: WB Saunders, 2000, p 455.
《肾脏》专著中有关肾酸化机制最新进展的讨论。
Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284: 253 - 266.
着重讨论肾酸化在水盐平衡中的作用。
Schrier RW, Cadnapahornchai MA. Renal aquaporin water channels: From molecules to human disease. Prog Biophys Mol Biol, 2003, 81: 117 - 131.
有关水孔蛋白在失水和水潴留状态时作用的综述。
Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. In Brenner BM (ed). The Kidney. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, p 3.
专著《肾脏》中有关肾脏解剖结构的详尽论述。

(王贤才,郭甫聚 译;曾汉英,余益吾,莫凌菲 校)

第 112 章
液体和电解质

Juha P. Kokko

容量失常

生理考虑

全身水分可以看作是分布在不同的区间，这些区间的容积可以作出相对准确的测定。但要了解体内液体平衡，必须认识**有效动脉血量**（EABV）这个术语的含义。这在本书第 111 章中已经作过介绍，但从最广义来说，它是指到达对容量敏感脏器主要是脑和肾的血量。

体液区间

健康成人体内水分约占体重的 60%，分在两个区间（compartments），即细胞内液（intracellular fluid, ICF）和细胞外液（extracellular fluid, ECF），前者占人体水分的 2/3，或体重的 40%，其余 1/3 是细胞外液。循环血量（CBV）即血浆加有形成分，又约占细胞外液总量的 1/3。体液区间的“三分法规律”（rule of thirds）在评估临床最常见液体与电解质紊乱上是很有帮助的。如体重 70 kg 的健康男子，全身总液量约 40 L，其中 25 L 在细胞内。功能性细胞外液量是 15 L，其中 5 L 是血液，由于正常血细胞比容（hematocrit）是 40% ~45%，故血浆总量是 2.75 ~3.0 L（图 112-1）。这些数字显然都是估算的，存在个体差异，但对临床医师在治疗上还是很实用的，准确度一般在 ±10% 以内。

全身所含钠，95% 以上都在细胞外，细胞外液中的主要溶质就是钠及其相关阴离子（主要是氯和碳酸氢离子）。血浆中白蛋白和其他大分子物活动只限于血管床，约占血浆容积的 5%，因此血浆的水分是 95%。由于水和小溶质能自由通过毛细血管，故组织或组织间液（interstitial fluid）蛋白含量很少，但也不是毫无蛋白的血浆超滤液。

细胞内液的主要阴离子，在不同细胞中都不尽同，图 112-1 为细胞内和细胞外液中各种阴、阳离子的大致浓度。

液体区间转移的调节

血管和间质区间液体转移是在毛细血管水平进行的，受静水压梯度（hydrostatic pressure gradients）和血浆膨胀压（胶体渗透压）梯度（plasma oncotic pressure gradients）控制。这个关系可用人们熟知的 Starling 公式来表达：

$$J_v = K_f(\Delta P - \Delta\pi)$$

式中 J_v 是液体在血管和间质区间转移速率，K_f 是毛细血管床对水的通透性（permeability），ΔP 是毛细血管和间质间的静水压差，Δπ 是毛细血管和组织间液的膨胀压差。正常情况下，血浆胶体膨胀压约为 24 ~26 mmHg，而组织间液的胶体膨胀压约为 12 mmHg，这样的跨毛细血管压梯度是有利于液体从组织间进入循环的。而毛细血管静水压（capillary hydrostatic pressure）则是有利于液体离开循环。虽然以上所述似乎是简捷明了的，Starling 公式也已经受了时间的检验，但是从临床角度来说，液体跨越毛细血管壁的活动是不易量化的。首先，毛细血管内驱动力是有变化的：在毛细血管的微动脉端，静水压高于膨胀压，有利于液体外出；而在毛细血管的微静脉端，膨胀压高于静水压，有利于液体回归。其次，在某些临床情况下，当血浆膨胀压减低时，间质膨胀压也相应减低，减低幅度极为平行，这方面研究最多的是肾

细胞内液(2/3)		细胞外液(1/3)
		间质(2/3) 丨 血液(1/3)
±25	Na	140
±150	K	4.5
±15	Mg	1.2
±0.01	Ca	2.4
±2	Cl	100
±6	HCO_3	25
±50	Phos	1.2

图112-1 各体液区间的相对容积。体质正常的人全身含水量约为体重的60%,由于脂肪组织水含量低,故肥胖者水与体重之比较低。细胞内电解质以每升毫克分子量表示,主要为肌肉检测的数据。Phos = 磷酸盐。

病综合征(nephrotic syndrome)。临床医师对间质膨胀压尚无所知。从目的论(teleology)角度看来,间质膨胀压减低是有利于循环容积的保持的,因为它使膨胀压梯度减小,有利于液体从循环容积外出。这些保护机制作用都是有限的,最终仍会发生水肿。

可使水肿发生的蛋白质数据究竟是怎样的?研究最多的也是肾病综合征,但它的情况只能部分适用于其他情况。现已证明:血浆膨胀压16.5 mmHg时(在球蛋白浓度正常的情况下,大致相当于白蛋白浓度3 g/dL),即可促使液体向组织间隙迁移,而在踝周形成坠积性水肿(dependent edema)。白蛋白浓度<2 g/dL时,全身出现水肿;白蛋白浓度<1.5 g/dL时,循环容量已不能保持正常水平。以上情况,只能作为临床考虑的大致指标。

液体平衡的保护

前已指出,保护循环容量是保持体液内环境稳定的最重要使命。这条基本原则可以从以下情况中充分体现出来,即当多种生理变数同时构成严重威胁时,保持内环境稳定的机制都会首先保护循环血量(CBV),即使这种调节会使另一电解质紊乱更为加剧。如对一位容量缺失病人补充水分而不是补钠,可使水分得到保存,血钠则会减低,目的是避免循环衰竭。同样,因呕吐而未补盐的病人保持代谢性碱中毒,部分亦由于肾脏对碳酸氢钠的吸收能力增强,如此即可以牺牲pH稳定性为代价,求得液体平衡。

保护循环血量的两项主要机制是:(1)改变体循环血流动力学变数;(2)改变外源性钠与水平衡。二者都意在保持动脉树的充盈,故可被以下情况所激活:外源性液体流失,液体不能由间质向静脉系统转移(如腹水时),或液体不能由静脉向动脉系统转移,如充血性心力衰竭、心包压塞及缩窄性心包炎时。

体循环血流动力学改变和外源性水与溶质平衡改变,被称为**综合性容量反应**(integrated volume response)(表112-1)。脉率和血压增高不仅受抗利尿激素(ADH)、儿茶酚胺和血管紧张素Ⅱ的调节,还受血管内皮细胞产生的多种细胞因子的影响,如内皮缩血管肽-1(有强烈缩血管作用的21残基肽)以及血栓烷 A_2 与前列腺素 H_2(都是血管内皮细胞环氧酶通路的产物)。这些系统性血流动力学改变的主要灭活剂有前列腺素 E_2(prostaglandin E_2)、心钠素(心房利钠肽)(atriopeptin)(讨论见后)和一氧化氮,后者是血管内皮细胞产生的内源性扩血管剂。

两种反应系统不同如表112-1所示。心动过速、末梢小动脉收缩和末梢静脉收缩,外源性液体流失后数分钟内即可发生,而肾脏对盐与水分的保全则要滞后12~24小时。二者的敏感性亦异。如细胞外液量减少2%~3%,即相当于钠流失40~60 mEq,可使尿中钠排出几近绝迹,但对系统性血流动力学因素如心率、血压、体循环血管阻力等的影响则微不足道。这是因为细胞外液中可交换钠达2500~3000 mEq,而肾脏保存钠的系统则要敏感得多。

表112-1

容量整合反应

	体循环血流动力学改变	外源性盐与水平衡
反应	心动过速	渴觉
	末梢阻力增加	肾性 Na^+、水潴留
	静脉容量减低	
发生	数分钟	数小时
主要活化剂	儿茶酚胺	儿茶酚胺
	抗利尿激素	醛固酮
	血管紧张素Ⅱ	抗利尿激素
	内皮缩血管肽-1	
	前列腺素 H_2	
	血栓烷 A_2	
主要灭活剂	前列腺素 E_2	前列腺素 E_2
	心钠素	心钠素
	硝酸	

全身体液调节

健康者的体液总量保持相当恒定的水平。这种平衡状态是由液体总摄入量(包括作为代谢终末产物而形成的水分)和排出量(尿量加不显性非肾性失水量)的对等达成的。

正常每日 2000 kcal 膳食中,约含水 250 ~ 440 mL,另有作为糖类、脂肪和蛋白代谢副产物的水分约 250 mL。以上数据随膳食中糖类、脂肪和蛋白质相对数量的多少而不尽同。可以肯定的是:应用(西方)“一般”膳食的人,可使水分平衡的“摄入”方增加水分约 0.5 ~ 0.75 L。所需的其余水分,主要由渴觉机制来调节(虽然一些习惯性行为如饮用软饮料或咖啡,可能影响到液体的总摄入量)。调节渴觉的两项主要因素是血浆有效渗透压浓度(effective plasma osmolality)和循环有效容量(effective circulating volume)。血浆渗透压浓度稍有(几个百分数)增长,或循环容量稍有减低,对渴觉都有强烈刺激作用。较弱的渴觉刺激还有血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ)增高和血钾减低。这些因素将在“水分平衡”一节做更详讨论。

容积排出,主要由肾调节,不显性失水(呼吸,出汗,粪便)在大气压力、温度和湿度正常的情况下,一般活动量每日由此渠道丧失的水分约为 1 L。每天最低限度必须排出的尿量也约 1 L,因为正常膳食产生的约 1000 mOsm 溶质,须由肾排出,而人类尿液能产生的最浓缩尿液约为 1200 mOsm/d。正常情况下,正常人每天必须净摄入水分约 2 L,以维持平衡。但肾脏能在液体摄入极为悬殊(2 ~ 15 L/d)的情况下,调节容积状态。

肾脏对盐与水分平衡的调节作用,是生理学和肾病学家几十年来潜心研究的热点。但要深入讨论维持人体液体和电解质稳定的复杂而不无重合的机制,已非本书所能包容。总的说来,感知(肾外压力感受器)和效应器(体液机制如血管紧张素、儿茶酚胺、ADH、醛固酮、前列腺素、心钠素、一氧化氮等)对肾内盐与水分的回收都有强烈影响。这些保护 CBV 的机制很多都是重合的。

血管紧张素、儿茶酚胺和 ADH 释出,就能产生重合效应。容量恢复反应的大小,视容量缺失程度而异。轻度容量缺失时,肾脏保存钠,但肾血流、肾小球滤过率(GFR)和渗透压调节等不受影响。容量缺失重大时,随着血钠的减低,非渗透性 ADH 释出,血管紧张素Ⅱ介导渴觉,向 Henle 袢发送盐分减少,当儿茶酚胺和血管紧张素Ⅱ释出达到一定水平,肾血流受到影响,超过自身调节限度时,就会发生肾前性氮质血症(prerenal azotemia)。

容量缺失

定义

真正的血容量减少状态(hypovolemic state)是指人体总水量的减低,即盐与水分的摄入低于肾和肾外性容量减少的速率。但慢性容量缩减状态时,出入流量可能相等。

病因和发生机制

真性容量缩减是由于液体摄入减少或丧失增多。后者又可分为肾性(如由于激素改变或肾机制缺陷)和肾外性(表 112-2)。

激素缺失

任何时候丧失ADH及醛固酮,都会发生容量缩

表 112-2

容量缺失的主要病因

肾性流失	肾外性流失
激素缺失	**出血**
垂体性尿崩症	**皮肤流失**
醛固酮缺乏	出汗
Addison 病	烧伤
低肾素血症性醛固酮减少	**消化道流失**
肾性缺失	呕吐
特异性肾小管性肾病	腹泻类疾病
肾小管性酸中毒	胃肠造瘘
近端	插管引流
远端,梯度限制性	
Bartter 综合征	
肾源性尿崩症	
滥用利尿剂	
梗阻后利尿	
非电解质性滤出过多	
渗透性利尿	
弥漫性肾病	
慢性肾衰竭	
间质性肾炎	

减。未经治疗的**尿崩症**(diabetes insipidus)无论是垂体性还是肾源性的,如患者拒绝随意饮水,就会发生严重容量缺失和高渗性脑病(hypertonic encephlopathy)。尿崩症者不带溶质的专性水缺失,每日可达10~18升。两种尿崩症皆另于本书第238章中讨论。

Addison病可能影响醛固酮产生,从而导致肾脏钠的流失。醛固酮缺乏的另一主要原因是**低肾素血症性醛固酮减少症**(hyporeninemic hypoaldosteronism),间质性肾病时即可有此情形。损害肾间质的病变,如高血压、糖尿病、痛风、镰状细胞病、长期饮用含铅的违禁酒精、滥用镇痛药等,都能抑制球旁器产生肾素。反过来,肾素分泌减低,也会使醛固酮的分泌减少。因此,低肾素血症性醛固酮减少是一种影响醛固酮产生的病变,造成肾脏失盐、血钾增高和代谢性酸中毒。血钾增高是促使醛固酮分泌的强烈刺激,现在还不清楚,为什么低肾素血症性醛固酮减少病人未能以此而提高醛固酮的分泌。

肾性流失

很多影响肾小管保存钠、水功能的病变,亦可导致容量缺失。为便于陈述,这些病变可大致分为三类。首先是以盐或水分吸收特异性缺陷为特征的各种肾小管肾病。前已提及,肾源性尿崩症和间质性肾病能分别造成水与盐分的流失。由于间质性肾病常引起高氯和高钾血症性代谢性酸中毒,故常称为**肾小管性酸中毒(Ⅳ型)**(renal tubular acidosis, type Ⅳ)。但在"肾小管性酸中毒"的通名下,也包括伴有高氯血症性酸中毒的其他钠流失病,如近端肾小管性酸中毒和梯度限制性远端肾小管性酸中毒,前者为近端小管对碳酸氢离子回收的特异性缺陷,后者为远端肾小管对碳酸氢钠再生的特异性缺陷(第120章)。Gitelman综合征的临床表现与Bartter综合征相似,但前者的肾小管缺陷主要是远端肾曲管中对噻嗪敏感的氯化钠协同转运蛋白(cotransporter)。通常可由尿钙排出率对二者作出鉴别,Bartter综合征时增高,而Gitelman综合征时则是减低的。

另一方面,Bartter综合征也是一种特异性肾小管性肾病,即肾单位粗升支不能回收氯化钠。患者肾髓部间质前列腺素产生过多,表现为氯化钠流失、球旁增生、肾素水平增高和继发性醛固酮增多,后者可致低钾血症性代谢性碱中毒。

长期滥用利尿剂亦可导致盐分流失、容量缩减和特异性代谢性酸碱平衡紊乱。这些改变另于本章后文评述。

梗阻后利尿(postobstructive diuresis)即部分或完全性尿路梗阻解除后不久出现的尿量增多。急性肾小管坏死的**多尿期**,亦可发生盐与水分的流失。但如在急性肾小管坏死的少尿期,精心控制循环血量,则虽在多尿期也很少发生大量盐与水分的流失。

其次,肾小球滤出大量非电解质,亦可使肾小管对盐与水分的回收功能受到压抑而发生容量缺失,此时是以水分流失为主,故一般会有高钠血症发生。这种现象称为**渗透性利尿**(osmotic diuresis)即**溶质利尿**(solute diuresis),见于糖尿病性酮症酸中毒、高血糖性高渗昏迷、慢性虚弱病人大量葡萄糖输注所致营养过度(hyperalimentation)等情况;还有尿素产生异常增多的烧伤病人;以及中枢神经系统疾病时以甘露醇或甘油减低脑压期间。

肾外性流失

除出血外,还有两种肾外流失也能引起容量缺失。高温环境或发热时大量出汗可因不显性失水(insensible water loss)①增多而发生单纯性脱水。由于汗液中钠量不到50 mEq/L,细胞外液和细胞内液都有水缺失,细胞外液量轻度减少时,体液渗透压增高。**烧伤**时创面大量血浆和组织间液流失,故可迅速造成细胞外液的大量缺失。

此外,正常8~10 L胃肠分泌液如有部分流失,特别是分泌性腹泻时,亦可造成胃肠性容量缺失。最常见的原因是呕吐、胃肠引流、腹泻等,任何类型肠瘘皆可致容量缺失。胃酸(盐酸)逸失可致代谢性碱中毒,而胰液由下消化道流失(如腹泻)则可因碳酸氢钠的缺失而致高氯血症性代谢性酸中毒。

临床表现

真正容量缺失时的临床表现,是由于动脉树充盈不足和由此所致肾与血流动力学反应引起的。轻度或已部分代偿的容量缺失,特别是逐渐发生的,患者可能除有轻度体位性头晕、体位性心率加快和虚弱之外,别无异常;但重度容量缺失时,则可发生危及生命的循环衰竭。但对任何一位具体病人来说,体检无所

---

①原文如此。但出汗是显性(sensible)失水。不显性失水是蒸发。

——译者

见，不能除外轻至中度容量缺失。血量丧失 7% ~ 10% 的病人，手术后生命体征多仍正常，可能只是中心静脉压或肺毛细血管楔压稍有减低。皮肤充盈－黏膜湿润，对婴儿体液量的提示意义极大，但对成人则不可靠。青年人除非容量缺失已极深重，皮肤充盈度不致减低，老人正常即有皮肤弹性丧失，故皮肤充盈度实难评估。同样，张口呼吸和其他一些影响口腔黏膜的因素，也与容量缺失无关。

任何病因引起的容量缺失，都是由于细胞外液量的缺失而引起症状和体征的。因此临床表现主要决定于以下 4 项因素：(1) 容量损失量的大小；(2) 容量损失快慢；(3) 液体缺失性质，即主要为水的流失，还是盐与水分流失，或为失血所致；(4) 血管组织对容量缩减的反应。有些简便考虑可以表现这些关系。

容量缩减的临床征象，显然与液体流失的数量和速度有密切关系。如急性消化道出血 1 L，很易发生尿少，并有循环虚脱的体征和症状，而血细胞比容则仍可保持稳定。换言之，由于出血发生急骤，虽有液体由间质进入血管床，但对血管床的扩增作用实微不足道。同样数量的出血，如果发生较慢（如经过一天时间），将有部分液体自组织间向血管床转移，致使血细胞比容减低，但由于通过这种渠道的液体转移，循环血量至少已得到部分恢复，故因容量缩减所致尿量和血流动力学改变可能都很轻微。

其次，液体损失的种类对临床表现也有明显影响。设想一位体重 70 kg 男子，共有体液 40 L，血细胞比容 45%，损失不同种类的体液 1 L。如为急性，主要为无电解质的水分（如尿崩症时），血容量减少 2.5%，尿量和系统性血流动力学情况亦有轻微改变。急性丧失以 ECF 为主的液量 1 L，可使血量减少 6.6%，由于钠只限于 ECF，故患者卧床时，尿少和心动过速都很轻微。但如因出血而急性失血 1 L，血容量减少 20%，即可发生严重尿少，濒临循环虚脱。

最后，末梢血管收缩和心动过速是容量缺失的重要生理反应。故心肌功能储备减低和交感神经系统功能削弱的病人，即使是轻度容量缺失症候也会变得非常突出。前者常见于任何病因性心肌病以及心包压塞或心包缩窄病人，后者则常见于长期卧床、有自主神经病的糖尿病者，某些降压药治疗亦可有此情形。

诊断

根据脉搏、血压和体位改变时的影响，结合静脉压和皮肤温度，应能对循环动力学情况作出初步评估。测定血压和脉搏，可因体位而有很大出入。直位舒张压下降 10 mmHg，被认为是提示明显容量缺失的最可靠指标。即使如此，可能医生仍难判定，如认为心排出量减低是容量缺失引起的，不妨通过输液进行评估，即以 1 ~ 3 小时输注生理盐水 500 mL，进行观察。

心功能储备正常病人，由脉搏、血压和尿量即可进行安全监护。心功能障碍者，可用血流导向 Swan-Ganz 导管测定肺毛细血管楔压或心排出量（如心热稀释法〈thermal dilution〉），即可对输液所致容量负荷过重及早作出准确反映。由于容量缺失时血管收缩，静脉和动脉莫不如此，故肺毛细血管楔压的短暂改变，未必即能准确反映容量状态。扩容时楔压先会上升，后又下降。开始压力增高是由于液体输注到血管收缩的低容量血管床，不要误作补液已甚充分。以后楔压下降则为动脉阻力减低和静脉容量增加所致。还要提及，测定中心静脉压评估肺血管容积是不可靠的。

治疗

治疗容量缺失的主要目的是补充液体损失，扩充循环血量。液体类型、补液途径与速率以及输液总量，都依具体情况决定。如轻度非持续性上消化道出血，输注生理盐水即可获得适当治疗，而上消化道持续大出血一般则应输入全血。

一定容积的晶体溶液对循环血量的扩增程度，决定于溶液成分。葡萄糖代谢正常时，输入 5% 葡萄糖液（D_5W）与输入无溶质水分相当，均匀分布于全身体液中。由于全身水分中，在细胞外区间的不到 10%，故输注 D_5W 1L，可使血管内容量扩增 75 ~ 100 mL，即约 2%。因此不能试图以 D_5W 来扩增循环血量，除非是以高渗性容量缺失为主的情况，如尿崩症和运动性大量出汗时。

以钠为主要溶质的溶液，更宜用于 ECF 的扩容。输注生理盐水 1 L，增加血量约 300 mL，即约 6%；其余则皆分布于组织间质。含钠低渗盐溶液对血管内容积的扩充作用，介于 D_5W 与生理盐水之间。含钠晶体溶液主要适用于肾或胃肠失钠所致容量缺失（表 112-2）。另亦可用于烧伤和出血时的辅助治疗。

含胶体的溶液如等膨胀压白蛋白溶液（isooncotic albumin solution）和血浆，更适于血管内区间的增容，因为像白蛋白这样的大分子，主要都局限于血管内。这样的补液对皮肤蛋白大量流失的烧伤和血管内迅

速扩容至关紧要的循环虚脱,最有助益。除以上情况外,其他容量缺失状态以胶体溶液增容,大多很难被人认同,因为输入的白蛋白,在病人体内半衰期不过4~6小时,而像等膨胀压白蛋白之类胶体溶液的费用,则比等量晶体溶液高出50倍以上。

最后,含有各种有形成分的血液,是血管内区间最有力的增容剂。输入1单位浓集红细胞(packed red blood cells),都能留在血管床。不过在大多数出血情况下,浓集红细胞与生理盐水或胶体溶液联合补容,亦足以收效。在现代医学临床中,也许除了大出血休克外,需以全血扩容的情况应该是很少的。

表 112-3

无液体外失的循环障碍

无液体外失的循环障碍
Ⅰ. 心排出障碍
急性心肌梗死
心包压塞
Ⅱ. 血管容量增加
脓毒性休克
肝硬化
Ⅲ. 液体自血管内向组织间转移
A. 血浆白蛋白含量减低
肾病综合征
肝衰竭
营养不良
细胞因子介导性
B. 血浆白蛋白含量正常
急性胰腺炎
肠梗死
横纹肌溶解
非心源性肺水肿

无液体外失的循环障碍

定义

以上讨论的是由于容量实际缺失所致动脉树充盈不足的情况。它们的症状和体征,显然都是综合性容量补偿反应产生的(图112-2)。但是还有些情况时,动脉充盈不足是在无液体外失时发生的,而且实际上全身总液量是增加的。但是它们的症状与体征,则常与容量实际缺失时相似。

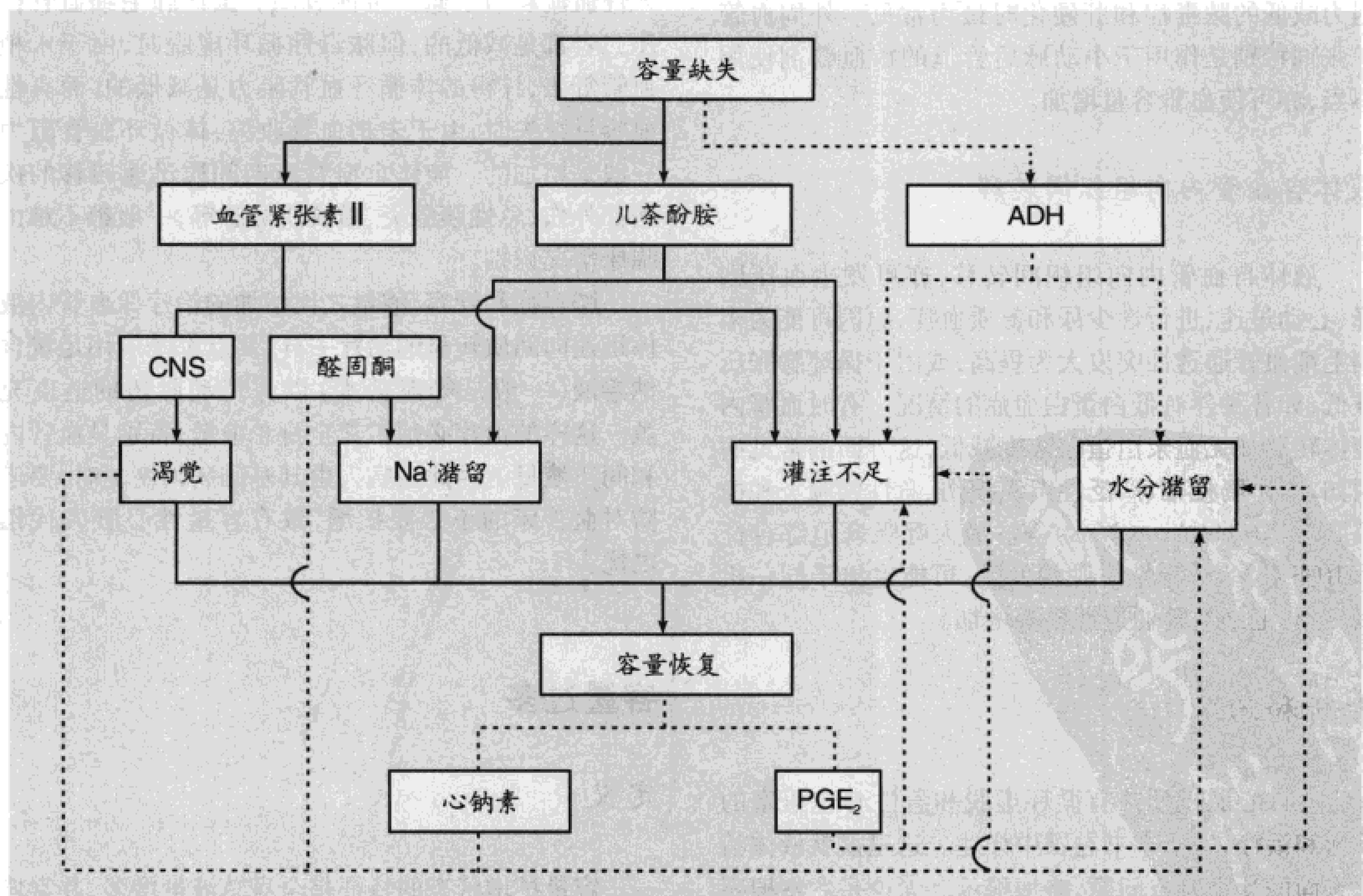


图 112-2 补液反应。由"容量缺失"引出的实线和虚线,分别表示轻度及重度容量缺失时激起的正性调节机制。由"容量缺失"引出的短划线表示负性反馈机制。(CNS = = 中枢神经系统;ADH = 抗利尿激素;PGE_2 = 前列腺素 E_2。 ——译者)

病因和发生机制

表112-3列出了临床可能以心动过速、急性低血压、少尿、氮质血症和钠排出分数减低等症候出现的3类常见病变。

心排出障碍

急性心肌梗死、血泵衰竭(心源性休克)和急性心包压塞(acute pericardial tamponade)时的心脏排血功能严重受累,可致循环虚脱。由于心脏不能把血液由静脉充分转入动脉床,故动脉树不能充盈并使循环血量保持于优容状态。

血管容量增加

血管床容量突发增大(静脉床容量扩大尤为显著),亦可发生循环虚脱的有关症候。这种管容与液量之比增加的情况,以动静脉分流增多和体循环血管阻力减低的脓毒症和肝硬化时最为常见。外周血管扩张剂特别是作用于小动脉后管道的扩血管剂使用不当,亦可使血管容量增加。

液体自血管内向组织间转移

液体自血管内向组织间转移,亦可发生血压剧降、心动过速、进行性少尿和氮质血症,原因可能为末梢毛细血管通透性突发大为提高,或由于循环膨胀压减低,如各种伴有低白蛋白血症的情况。有时血管内液体转移并无血浆白蛋白浓度减低,这方面的常见病因如大、小肠梗死、广泛性组织损伤、急性胰腺炎和横纹肌溶解(rhabdomyolysis)等。成人呼吸窘迫综合征(ARDS)时非心源性水肿的发生,可能也出于同一机制,即肺毛细血管通透性显著增加。

诊断和治疗

急性心肌梗死并有循环虚脱和急性心包压塞的诊断和治疗,另于本书卷Ⅷ中详述。这里仅就液体治疗方面的几个重点问题,略加提示。无论是右室梗死还是心包压塞,保持体动脉树充分充盈,关键在于对右心建立相对高的静脉前负荷。故拟为右室梗死及心包压塞病人缩减容量,可使血压下降更甚。因此对这些病人一般都应同时以血流导向Swan-Ganz导管作血流动力学监护,以防左心前负荷过重。

对左室梗死、血压下降的病人,要特别注意排除此前确有容量缺失发生,如心肌梗死前由于长期利尿治疗和限制盐摄人的情况,庶不致误作真性心源性休克。如对急性左室梗死、体循环动脉压下降、胸片无肺水肿迹象而此前有过长期利尿治疗史等情况综合考虑,就会想到精心扩容可使全身血流动力学情况获得改善,当然还要注意测定(是系列测定)心排出量和肺毛细血管楔压。

但要鉴别血压下降是由于真性容量缺失还是血管床管容/液量之比增加(如脓毒症时),常非易事。已在ICU病房居留很长时间和发生脓毒症风险甚高的病人(如激烈化疗中的癌症患者),尤难鉴别。提示脓毒性循环虚脱的一个很实用线索是:病人虽有血压下降和尿少,但肢体仍甚温暖;因为真正血容量不足特别是已历时甚久时,通常都因末梢血管高度收缩而使肢体发凉,并常有发绀。

但真性血容量缺失与脓毒症亦可偕在。对此介入性血流动力学监护可能有助。虽然肺毛细血管楔压二者都是减低的,但脓毒性循环虚脱时,由于末梢血管舒张,计得的体循环血管阻力是减低的,而真性血容量缺失时,由于末梢血管收缩,体循环血管阻力一般是增加的。液体自血管床向间质迅速转移的疾病如外伤、急性胰腺炎、横纹肌溶解等,一般都不难由临床情况识别。

脓毒症和管容/液量之比增加的治疗像血管内液体迅速向间质转移的治疗一样,要点都是应用足量含钠溶液(一般是等渗盐水)以保持动脉树的适度充盈。这样的治疗必须扩充全身总液量,特别是血管内和间质液量。因此当病人由其基础病因恢复时,要谨防对血管床的不必要扩增,致有容量性心脏失代偿之忧。

容量过多

定义

容量扩增状态的特征是全身总液量增多,并常伴有总钠量的增多。但循环血量减低时,体内盐与水分总量亦可增加,也就是说,在某些情况下,容量扩增状

表 112-4

容量过多的情况

I. Starling 作用力失常	II. 原发性激素过多
(有效循量环血量减低,出现水肿)	(有效循量环血量增加)
体静脉压增高	原发性醛固酮增多
右心衰竭	Cushing 综合征
缩窄性心包炎	抗利尿激素产生失当综合征
局部静脉压增高	
左心衰竭	III. 原发性肾性钠潴留
腔静脉阻塞	(有效循量环血量增加)
膨胀压减低	肾衰竭
肾病综合征	
白蛋白合成减少	
联合性机制	
肝硬化	

态是以体内盐、水总量与循环血量脱节的形式出现。

病因和发生机制

任何时候盐或水分摄入速率超过肾和肾外流失速率,就会发生容积扩张。慢性容量扩张时,外源性盐与水分平衡可能是正常的。为便于了解,容量扩张状态可按其发生机制分为3类(表112-4)。

STARLING 作用力改变

既有容量扩张又有水肿发生,最常见的病因是调节毛细血管与间质液体转移的 Starling 作用力失常,此时机体不惜牺牲循环血量来扩增组织间液,因而发生肾性钠潴留和水肿。按定义,这类病变的特征是毛细血管静水压增高或膨胀压减低,或二者兼备。

包括大多数水肿状态的4类病变,都以 Starling 作用力失常为特征(表112-4)。首先,由于原发性心脏病如右心衰竭、缩窄性心包炎的存在,体静脉压可能增高。其次,肺或体静脉压亦可局部增高,如左心衰竭、腔静脉阻塞、门静脉阻塞时。第三,血浆膨胀压减低,致使液体自毛细血管向间质转移量净增,肾病综合征时的水肿,也许就是这样发生的。最后,这些因素综合作用,亦可引起水肿。如肝硬化时发生腹水的主要原因就是血浆白蛋白浓度减低和门静脉高压共同造成的。

这些病变时血浆肾素活力和醛固酮浓度常增高,但结果亦颇不一。以局部或体静脉压增高为特征的晚期病变,最显著的如严重充血性心力衰竭和肝硬化时,可能发生低钠血症,这是预后不良的凶兆。此外,由于 Starling 作用力失常所致水肿,还可引起“第三腔”现象(“third space” phenomenon),即大量组织间液被封存在胸腔或腹腔。

原发性激素过多

包括盐皮质激素和 ADH 生成失调所致病变。因盐皮质激素过多状态所致容量扩增如原发性醛固酮增多症(primary hyperaldosteronism)时,是由于钠的潴留,同时伴有 ECF 的原发性、先发性扩张,并由此而发生高血压。血清钠水平一般正常。而在 ADH 生成失当综合征(SIADH)时,则为原发性水的潴留。因此 ICF 和 ECF 都将扩张,稀释性低钠血症也就成为 SIADH 的突出标志。高血压则不常见。水肿也不是这两种病变时的特征。因为原发性醛固酮增多症和 SIADH 病人当容量扩张达到稳态时,液体出入量是相等的。

原发性肾性钠潴留

在 ECF 容量正常、亦无效应物过多的情况下,肾脏对钠的潴留亦可发生异常。如急性肾小球肾炎时主要就是由于肾机制引起水肿的,惟此中确切机制仍未尽悉。急性肾小球肾炎病人因与水分潴留而使血压增高,但 GFR 和 ECF 量皆未减低。再者,任何病因性 GFR 减低时,钠摄入量超逾肾脏所能排出水平,亦可发生钠潴留和水肿。

诊断和治疗

容量扩增状态的识别和处理,决定于对其内在基础病变的正确诊断和治疗。以钠过多为特征的容量扩充状态,治疗要旨显然是限制盐分摄入和利尿。表112-5列载了一些常用的主要利尿剂及其某些特征,不同类别利尿剂的作用部位则归纳如图112-3。实际上,这些药物就是以其在肾单位的作用部位而分类的。

近端肾小管利尿剂

乙酰唑胺(acetazolamide)是这类利尿剂的主要代表,本品为碳酸酐酶抑制剂,阻止近端肾小管对钠的回收。因此长期应用乙酰唑胺可致高氯血症性酸

表 112-5

常用利尿剂特征

利尿剂	主要作用	继发效应	并发症
Ⅰ. 近端利尿剂			
乙酰唑胺	Na^+/H^+ 交换↓	K^+ 与 HCO_3^- 排出↑	低钾低氯血症性酸中毒
美托拉宗	Na^+ 吸收↓	K^+ 与 Cl^- 排出↑	低钾血症性碱中毒
Ⅱ. 袢利尿剂			
呋塞米 布美他尼 依他尼酸	$Na^+:K^+:2Cl$ 回收↓	K^+ 排出↑, H^+ 分泌↑	低钾血症性碱中毒 听力缺陷,血镁减低
Ⅲ. 远端初段利尿剂			
噻嗪类 美托拉宗	NaCl 吸收↓	K^+ 排出↑, H^+ 分泌↑	低钾血症性碱中毒 血糖和尿酸增高
Ⅳ. 远端后段利尿剂			
醛固酮拮抗剂 螺内酯 非醛固酮拮抗剂 氨苯蝶啶 阿米洛利	Na^+ 吸收↓	K^+ 排出↓, H^+ 分泌↓	低钾血症性酸中毒

中毒(hyperchloremic acidosis),这与所有以肾单位远端为主要作用部位的其他利尿剂都是不同的。美托拉宗(metolazone)是噻嗪类利尿剂,在肾单位两个部位阻止钠回收,但其确切机制仍未明了。本品的特点

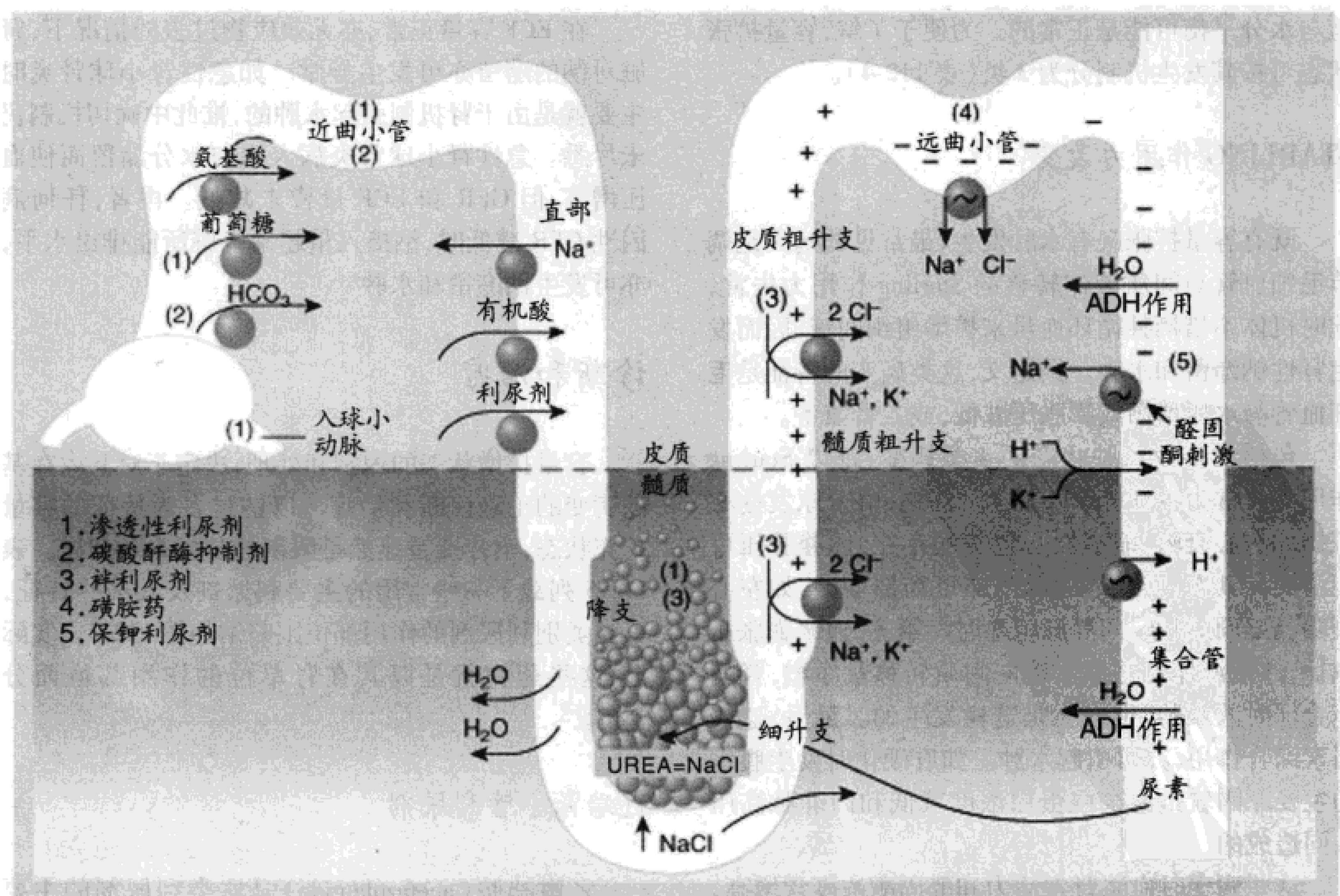


图 112-3 肾单位主要转运机制和利尿剂的主要作用部位。利尿剂前的数字指其在肾单位上的作用部位。(由 Kokko JP. Diuretics. In Alexander RW, Schlant RC, Fuster V 〈eds〉. The Heart. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1998. McGraw-Hill 公司惠允引用。)

是,除作用于远端肾小管初段外,也能抑制近端肾小管对氯化钠的回收。由于磷酸盐吸收主要是在近端肾单位,因此应用美托拉宗时尿中磷酸盐排出量远高于其他噻嗪类利尿剂。

在当代临床中,近端肾小管利尿剂已很少用作利尿治疗的主药。比较常见的情况是,这些利尿剂特别是美托拉宗,是配合袢利尿剂,用于单由袢利尿剂已不能收到利尿效果的病例。

甘露醇(mannitol)也抑制近端肾小管回收。但它主要是用来预防急性肾小管坏死。

袢利尿剂

袢利尿剂如呋噻米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、依他尼酸(ethacrynic acid)等,是由于抑制 Na^+、Cl^-、K^+ 离子通过肾袢升支顶质膜的耦联入口而起到利尿作用。滤出的钠约25%是在肾袢粗升支回收的。这些利尿剂在排钠的剂量效应上,比现在应用的其他所有利尿剂的线性关系都更明显,还有资料提示:两种常用药福塞米(forsemide)和呋噻米(furosemide)的生物等效剂量(bio-equivalent doses),利尿作用是相等的。[1]因此就临床角度而言,袢利尿剂是现有作用最为强烈的利尿剂,故被称为"顶级"利尿剂。

远端肾小管利尿剂

远端肾小管利尿剂如噻嗪类和美托拉宗,主要是干扰远曲小管最初节段对氯化钠的回收。噻嗪类似乎是由于阻断 NaCl 以共运机制通过顶质膜而发挥作用的。

除影响碳酸氢离子回收的乙酰唑胺外,应用近端、肾袢和远端肾小管利尿剂,都可能发生低钾血症和代谢性碱中毒的并发症。这是因为集合管对钾的排出分数甚高,并分泌质子,而向集合管发送钠的速率则是促进该二过程的主要因素。故近端肾小管、肾袢升支或远端肾小管和集合管中钠回收的抑制,进入肾单位后端的盐量增多,将使质子和钾的分泌速率提高,从而引起低钾血症和代谢性碱中毒。

通常远端肾小管利尿剂的应用情况,与袢利尿剂相同。主要例外是慢性肾衰竭和钙代谢紊乱时。袢利尿剂有利钙作用,促使尿钙排出,故用于急性血钙增高的治疗,极为得力。反之,噻嗪类利尿剂则使尿钙排出减少,有钙潴留作用,故适用于尿钙增多状态的处理,而不可用于血钙增高时。袢利尿剂对慢性肾衰竭的疗效,优于噻嗪类利尿剂。

集合管利尿剂

最后,还有一些药物抑制集合管中钠回收,同时间接抑制钾与质子的分泌。螺内酯(spironolactone)竞争醛固酮,主要用于原发及继发性醛固酮过多时。氨苯蝶啶(triamterene)和阿米洛利(amiloride)的作用则与醛固酮无关。这些药物直接抑制集合管细胞对钠的摄取,同时间接抑制钾与质子分泌。故螺内酯、氨苯蝶啶及阿米洛利应用不当,可致血钾、血氯化物增高性代谢性酸中毒。它们的主要适应证是以继发性醛固酮增多为特征的病变如肝硬化和腹水时,以及为低钾血症患者利尿。螺内酯[2]和伊普利酮(eplerenone)[3]可使左室功能失常和心衰病人寿命延长也已得到证明(第56章)。

在治疗循环血量减低和细胞外液扩张上,有一个共同问题是值得特别关注的。形成水肿的主要因素是 Starling 作用力增加,促使血管内液向组织间隙转移。门脉高压及血浆白蛋白浓度减低病人应用强烈利尿剂时,尿钠排出率可能超逾盐与水分自间质进入血管床的速率。因此剧烈治疗可能造成容量缩减,进入稀释节段的盐量减少,促使非渗透性 ADH 释出,终致低钠血症的发生。后者最常见于噻嗪类利尿剂,因为它们抑制游离水的生成。滥用利尿剂晚期,还可发生低血压、血液浓缩和氮质血症。

渗透压紊乱

生理考虑

正常人由冰点降低测得的血清渗透压(浓度)(osmolality)每天几乎都是稳定不变的。这里提出**有效 ECF 渗透压浓度**的概念是很实用的,因为正常人调节水分平衡的渗透调节机制,主要是由细胞容积改变决定的,而后者即源于 ECF 有效渗透压浓度的改变。有效 ECF 渗透压浓度是通过一种特异膜"感知"的渗透压浓度。稀释状态时,测得的渗透压与有效 ECF 渗透压大致相等,因为 ECF 稀释也会促使细胞间液(ICF)稀释,细胞至少发生急性肿胀。如果造成 ECF 高渗性的溶质是由细胞排出的,因而使得细胞发生萎皱(至少短期如此),渗透调节机制就会被激

活，这种情况下测得的与有效 ECF 渗透压是大致相等的。如果促使 ECF 渗透压增加的溶质如尿素能穿过细胞膜，则细胞急性缩皱不致达到冰点降低提示的程度，如此渗透调节机制也不会被充分激活。这种情况下测得的 ECF 渗透压将大于有效 ECF 渗透压。

血清冰点渗透压可由下式大致表示：

渗透压浓度 =2[Na⁺] + {{葡萄糖//18}} + {{BUN//2.8}}

式中葡萄糖和 BUN（尿素氮）浓度皆以 mg/dL 表示，血清钠浓度为 mEq/L。正常情况下，葡萄糖产生的血清渗透压浓度为 5.5 mOsm/kg H_2O。葡萄糖增高时，因葡萄糖进入细胞有限，故有效 ECF 增高。

细胞容量调节

Starling 作用力调节 ICF 与 ECF 之间的液体转移。由于质膜即使对轻微静水压差亦难以耐受，因此 ICF 和 ECF 间的 Starling 作用力几乎完全是渗透性的。细胞容积明显改变，特别是发生在中枢神经系统时，本身就可能是致死性的。因此 ECF 和 ICF 间液体转移的目的，就是保持细胞容积的稳定性，而使细胞与 ECF 间几无静水压差可言。由于大多数细胞膜对水都能自由通过，因此只要 ECF 渗透压正常，细胞内和细胞外渗透压相等，就能达到这两大目的。

由于细胞膜对钠和钾都是部分通透性的，钠有向细胞内渗漏而钾有向细胞外渗漏的趋势。又因细胞内阴离子主要是不能通过细胞膜的大分子物，而钠和钾的被动运动又会走向 Donnan 分布，即细胞内阳离子总量超逾间液中阳离子总量，而与血浆水中阳离子总量超逾间液中阳离子总量的情况极为相同。如果这些跨越细胞膜的阳离子被动运动可以长驱无阻，则水分向细胞内的渗透性进入将使细胞溶解。因此尚需主动转运机制来使细胞内和组织间液中阳离子浓度达到平衡。

具体说来，钠由 ECF 向细胞内渗漏与钾由细胞内向 ECF 渗漏，是由钠主动外向转运及其伴随的钾主动内向转运精密抗衡的。这些主动转运机制使细胞内阳离子（因而也使渗透压）含量与细胞外液保持平衡，同时也使细胞外和细胞内阳离子分别保持以钠、钾为主的局面。由于细胞阳离子泵使细胞阳离子渗漏取得平衡，因此就运作的净效果而言，细胞对钠和钾都无通透性。钠主动外出与钾主动进入紧密相连，由膜结合 Na^+-K^+ ATP 酶介导，基础性能量消耗

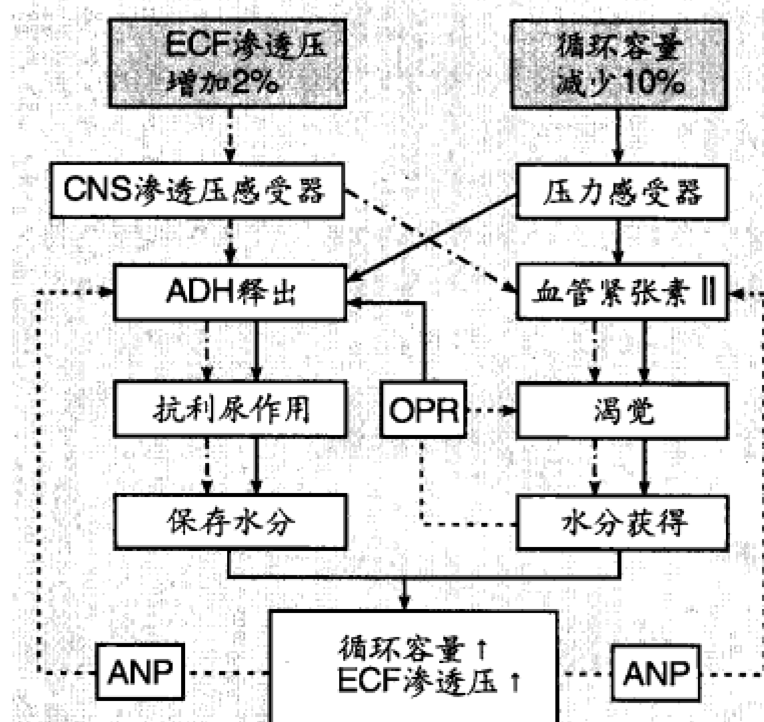


图 112-4 补液反应。断点线是渗透压激起的正性保水机制。点线是容量激起的保水机制。黑线包含负反馈。OPR = 口咽反射；ECF = 细胞外液；CNS = 中枢神经系统；ADH = 抗利尿激素；ANP = 心房利钠肽。（由 Reeves WB, Andreoli TE. The posterior pituitary and water metabolism. In Wilson JD, Foster DW 〈eds〉. Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1992.）

50% 以上是用于这些细胞阳离子泵。

有效 ECF 渗透压正常时，细胞容积主要是由 Na^+-K^+ ATP 酶介导的阳离子转运调节的。如有效 ECF 渗透压增高或减低，则尚须另有机制来保持细胞容积的恒定。这些辅助性机制对减少脑细胞因渗透性水分出入而发生的可能致死性脑容积改变，是特别重要的。

慢性低渗性病变时，细胞肿胀可因氯化钾由细胞内逸出而被抵消。这种氯化钾外逸机制似乎是 ECF 稀释致使细胞容积稍有增加而激起的。慢性高钠血症时，脑细胞内因有更多溶质聚集而使脑缩皱大为减轻。这些补充的溶质即所谓"自发性渗透压"（idiogenic osmoles），包括氨基酸和其他溶质如肌醇甘氨酸三甲内盐（myoinositol betaine）、尿素等。正如"治疗"中所将述及的，这些辅助性转运机制对渗透调节衰竭病人的治疗影响甚大。

水平衡

调节水分平衡的关键因素归纳如图 112-4。主司

ADH 释出和渴觉的渗透感受器,对有效 ECF 渗透压的轻微改变即可作出反应,而压力感受器则是回应循环血量的改变。有效 ECF 渗透压只要增加2%,就会使渗透感受器细胞缩皱而促使垂体后叶释出 ADH,并有渴觉发生。刺激 ADH 释出和渴觉的另一途径,不是通过血浆渗透压改变运作的,当循环血量减少约10%时,这些容积依赖性机制也会促使 ADH 释出。

传感器和效应器

调节水分平衡的传感器有 3 种,两种是对有效 ECF 渗透压的轻微改变作出反应,即渗透感受器和渴觉中枢;另一为压力感受器,是对循环血量的改变作出反应。渗透感受器位于下丘脑视上核和室旁核,渴觉中枢则位于下丘脑前部血管器中。由氯化钠类溶质(而非尿素)引起的有效 ECF 渗透压增加虽仅2%,渗透感受器亦可促使效应物激素 ADH 自其在垂体后叶腺中储存处释出。渴觉中枢刺激渴觉的产生,则有赖于中枢生产的血管紧张素Ⅱ。

水分缺失时,垂体后叶还会释出内皮缩血管肽-1 (endothelin-1)。应用此物则可使血浆 ADH 水平增高。因此内皮缩血管肽-1 对 ADH 释出可能有中枢性调节作用。

循环血量减少 10% 以上时,容量依赖性血流产生的信号经第Ⅸ和第Ⅹ脑神经传入,促使非渗透性 ADH 释出。容量缺失还可通过血管紧张素Ⅱ而对渴觉产生强烈刺激。

抗利尿反应

抗利尿反应的主要特征,有赖于肾单位两个部位的功能完备,即肾袢的髓质粗升支和集合管,前者可使髓质间液浓缩,后者在有 ADH 存在时即可在此吸收水分。髓质粗升支大量吸收滤出的钠(约达25%)。回收的钠有些进入肾髓的间质,后者的高渗性主要以此。但肾袢的髓质粗支对水亦无通透性,因此肾髓间质高渗性与肾袢粗支的盐分抽除亦有关,因而可在 ADH 存在的情况下,发挥最大限度的抗利尿作用,以最大稀释度的尿液,进入远曲管的初段,故在无 ADH 作用时亦可大量排出水分。

正常人每天到达远端肾小管初段的液量约为18 L,渗透压浓度则极低,约 50 mOsm/kg H_2O。因此在毫无 ADH 亦无容量缺失的情况下,最大排水量(最大尿排出量)即为 18 L/d,渗透压浓度 50 mOsm/kg H_2O。在抗利尿情况下,ADH 提高集合管对水的通透性(第238章)。肾小管液在渗透压上与髓间质取得平衡,使尿量减低,尿液浓缩,以保存水分。如无 ADH,集合管对水的通透性甚低,未经改变即以低渗尿排出。最后,由于无 ADH 时集合管对水为部分通透性,故到达集合管时量已减少的低渗性液体因与髓间质部分平衡,而使尿液的最大稀释功能受到限制。

负反馈

补水激起的水分保存性负反馈,至少包含心钠素 (atriopeptin)和口咽反射两个体系。免疫活性心钠素是由 CNS 和心房的分泌性颗粒释出的。由中枢释出的心钠素可能通过 ADH 释出和渴觉来进行抑制。水分对口咽的刺激,即可对 ADH 释出和渴觉产生抑制作用,而且是在水分吸收、血浆渗透压浓度下降前出现的。这种口咽反射也许有赖于口咽与 CNS 间的神经沟通。

此外,肾内前列腺素 E_2 也能抑制 ADH 对肾单位的作用。前列腺素 E_2 是肾间质细胞在髓质渗透压增高时产生的。此物生成后,又可因抑制 ADH 对肾单位有关节段(髓质粗升支和集合管)的作用而影响到水分的保存。

低渗性病变

定义

低渗性病变时,体液中溶质与水之比减低,血清渗透压浓度与血清钠下降是平行的。真正低渗性需与血清钠测得值减低而测得的血清渗透压浓度则仍正常甚至增高的情况鉴别。

这些病变的鉴别要点见表112-6。测得的血清钠浓度减低,可能是由于局限于 ECF 的非钠小溶质的浓度增高,也可能是由于实验室误差。在血糖增高及甘露醇应用过多时,这些局限于 ECF 的溶质即可由细胞内吸引水分。因此即使血清渗透压浓度可能增高,但血清钠水平是减低的。如全身体液皆有一非钠小溶质分布,如酒精中毒及氮质血症时,血清渗透压增高,而血清钠浓度则仍正常,形成"渗透压缺口"

表 112-6

表观和实际低渗性的鉴别

情况	血清钠测得值	血清渗透压测得值
真性低渗性	↓	↓
ECF 非钠溶质增多		
血糖增高	↓	↑
输注甘露醇	↓	↑
ECF 和 ICF 非钠溶质增多		
乙醇	正常	↑
乙二醇	正常	↑
甲醇	正常	↑
异丙醇	正常	↑
实验室误差		
高血脂	↓	正常
高蛋白血症	↓	正常

ECF = 细胞外液；ICF = 细胞内液。

(osmolar gap)。后者对各种醇类中毒的诊断甚有助益(表 112-6)。由于实验室更多以离子选择性电极测定血清钠浓度，故因血脂增高及高蛋白血症所致血钠减低的假象已渐少见。

病因和发生机制

任何时候，如水分摄入量超逾肾和肾外性水分流失量的总和，即可发生低钠血症和体液低渗性。慢性低钠血症时，水的净入和净出量可能相等。故原发性水分摄入增多时，如肾脏对尿液的最大稀释功能受限，或由于这些因素的联合作用，即可发生低钠血症和体液低渗性。

肾脏通过增加或减少游离水排出来调节血清钠浓度。**游离水**(free water)是指为保持尿液与血液的等渗透压性而应增加或减少由尿排出的无溶质水量。因此，向血液增添游离水，无论是否生成游离水还是增加对游离水的吸收，都会使血清钠浓度减低。肾脏产生游离水，是在通过稀释节段时只吸收盐类而不吸收水分形成的。这样产生并排出游离水分。到达稀释段的盐分较少以及应用利尿剂使稀释段氯化钠回收受到阻滞的情况(最常见的即服用噻嗪类利尿剂)时，即不能产生游离水。

游离水是在集合管吸收的。回收率主要由 ADH 调节。在其他可使水分回收的作用不变的情况下，ADH 浓度愈高，游离水的回收速率愈高。故 ADH 浓度增高的情况，一般都伴有低钠血症。集合管能保持很大的渗透梯度，但这种能力也有限度，尿液的最低渗透压浓度约为 50 mOsm/kg H_2O。如到达集合管的液体比这更稀，则虽无 ADH，水分也会在此回收，如精神性烦渴症(psychogenic polydipsia)和啤酒狂(beer potomania)时即有此情况，后文另有讨论。

到达肾单位远端节段的溶质减少

到达稀释节段的钠或到达集合管的钠减少，亦可发生这类病变。钠发送减少一般见于有效动脉血量减少的情况，如充血性心力衰竭、血浆白蛋白浓度减低、系统性血管阻力减低等，脓毒症和肝硬化时即可出现，并常伴有 ADH 的增多。

到达集合管溶质减少的实例如啤酒狂，正常人应用一般膳食，不饮啤酒，大致产生 1000 mOsm 溶质供肾排出。由于最大稀释尿液为 50 mOsm/kg，而溶质 50 mOsm 可带游离水量不过 1 L。因此正常膳食情况下，约可消耗液量 20 L 而不致使血钠减低。但啤酒中盐及其他溶质浓度虽不高，含糖量则相对为高，足可抑制蛋白分解，阻止代谢性溶质生成。实际上，经尿排出的总渗透压量估计不过 200 mOsm。因此由啤酒取得大部分热量的人，主要以啤酒形式饮人的游离水量应控制在 4 L 以下，才不致发生血钠减低。

由于溶质摄入减少所致低钠血症，不仅限于啤酒狂者，饥饿时摄入可能剧减而水分摄入则未相应减少，亦可陷入这一困境。养老院如对老人监管不力，也能发生此型低钠血症。

原发性效应物 ADH 过多

ADH 生成失当综合征(SIADH)

ADH 生成失当综合征(syndrome of inappropriate ADH production)患者是由于体内持续生成和释出 ADH 或 ADH 样物质而致血钠减低的，ECF 量正常或增高，别无其他促使 ADH 释出的生理或药物学刺激。SIADH 的主要病因见表 112-7。黏液水肿时的血钠减低，部分亦与此相似。

ADH 或具有类似生物学作用的肽，是肿瘤产生的。生物学测定或以放射免疫方法测得的 ADH 水平增高，亦尝见于头颅病变的患者，如颅骨骨折、硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血、脑肿瘤等；急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria)亦有此情形，可能还有黏液水肿。SIADH 病人的血浆 ADH 浓度，已发现 4 种形式，其中 3 种见图 112-5，图中阴影区为血浆 ADH 水平与血清渗透压浓度关系正常区。图中“ADH 释出异常”的情况，约见于 37% SIADH 病人，

表 112-7

SIADH 的主要病因

恶性肿瘤
癌症:支气管、胰、十二指肠、输尿管、前列腺、膀胱等癌症
淋巴瘤和白血病
胸腺瘤和间皮瘤
中枢神经系统病变
外伤
感染
肿瘤
卟啉病
肺内疾病
结核
肺炎
真菌感染
肺脓肿
正压呼吸机
药物性
去氨加压素
催产素
长春新碱
氯磺丙脲
吗啡
烟碱
环磷酰胺
阿米替林
选择性 5 - 羟色胺再摄取抑制剂

激素释出与渗透压调控完全无关。约 1/3 SIADH 病人"重建渗压调控器"(reset osmostat),ADH 分泌阈

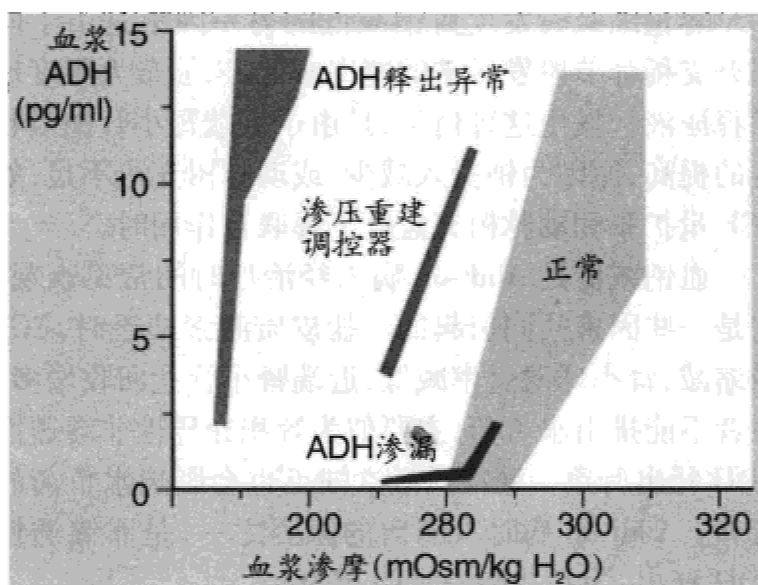


图 112-5 SIADH 时血清 ADH 改变形式。阴影区为细胞外液有效渗透压增高与 ADH 水平的正常呼应关系。正常渗透压阈低于正常血清渗透压浓度。3 个阴影区表示 SIADH 时的 ADH 形式。(仿 Zerbe R, Strope L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate diuresis. Annu Rev Med, 1980, 31:315 - 327.)

表 112-8

SIADH 的主要特征

血钠减低
容量扩张而无水肿
钠利尿现象
低尿酸血症
血清肌酐水平正常或减低
甲状腺和肾上腺功能正常

限异常减低,但如血钠减低达到足够程度,这些 SIADH 病人也能产生高度稀释的尿液。还有约 16% SIADH 病人,显示为"ADH 渗漏"型改变,即在渗透阈下持续产生 ADH,而在渗透性刺激下,血清 ADH 水平仍能正常增加(图 112-5)。此外,还有约 14% SIADH 病例,未发现 ADH 水平有何异常,只是由于某些尚未为人洞悉的原因,不能最大限度地稀释尿液。

SIADH 的典型特征见表 112-8。SIADH 持续保存水分的主要结果是双重性的,即血钠减低和容量扩张。实际上,能随意饮水的 SIADH 病人,一般会增加水重约 3 kg,换言之,即接近体液的 10%。但水分进一步增多,可因水孔蛋白 - 2 的表达减少而得以部分防止,它是集合管中对 ADH 敏感的水通道。从这点来说,SIADH 病人与缺盐、Addison 病及利尿剂应用过多等所致继发性血钠减低是不同的,因为这些病变时患者容量是减低的。不过 SIADH 病人虽然容量扩大,但不发生水肿,故又不同于充血性心力衰竭及肝硬化病人。

如由于 SIADH 的存水作用,体液总量扩充约 10%,则虽处于血钠减低状态,亦可发生钠利尿现象(natriuresis)。因此 SIADH 病人如因水潴留而使体液扩增,又因钠利尿现象的出现,仍可达到一稳定状态,虽血钠减低,亦不致发生水肿。

钠利尿现象何以成为 SIADH 的特征,原因是多方面的。首先,容量扩张会促使心钠素的释出,此物可使肾小球滤过率提高、抑制肾小管对钠的回收而使尿钠排出增多。其次,SIADH 的容量扩张,还可使近端肾小管对钠和尿酸的吸收率减低。

总之,SIADH 是一种由激素引起的存水病变,导致血钠减低、容量扩张,并由此引起 GFR 增加、肾小管性钠流失和对肌酐、尿酸的净吸收减少,但无水肿发生。这些特征归纳如表 112-8。此外,如图 112-5 所示,SIADH 病人的尿渗透压对血清渗透压而言可能失之过高,亦可大为稀释。

其他可使 ADH 生成和(或)释出过多的病因

还有些情况时,也是以 ADH 水平增高为血钠减

低的主要原因。很多常用药都能促使 ADH 释出：长春新碱(vincristine)、环磷酰胺、卡马西平、吩噻嗪类、吗啡、巴比妥盐、氯磺丙脲、阿米替林、替沃噻吨(thiothixene)、氯贝特(clofibrate)等。氯磺丙脲还可使 ADH 对集合管的水通透性作用更为加强。垂体后叶催产素(oxytocin, Pitocin)也有抗利尿作用，但远逊于加压素(vasopressin)。因此静脉注射含催产素的低渗溶液以诱导分娩，可能引起严重低钠血症。外伤和手术应激时，亦可促使 ADH 释出。应用选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)病人(特别是老人)中，发生低钠血症并有类似 SIADH 表现的病人亦在增多。

利尿剂所致低钠血症，一般皆与容量缩减有关，此型体液稀释，另于后文讨论。利尿剂所致慢性严重钾缺失亦可促使 ADH 释出，但钾缺失何以会促使 ADH 释放，此中机制仍待澄清。

混合性病变

真性容量缺失和动脉树充盈不足的水肿状态时，血钠常见减低。前者如 ECF 和体液总量皆减少的病人，后者如 Starling 机制失常(主要如局部或系统性静脉压增高)致使动脉树充盈不足。二者都有两种因素单独或联合作用，造成血钠减低，即由容量介导的非渗透性 ADH 释出，以及到达肾单位稀释节段的钠减少。

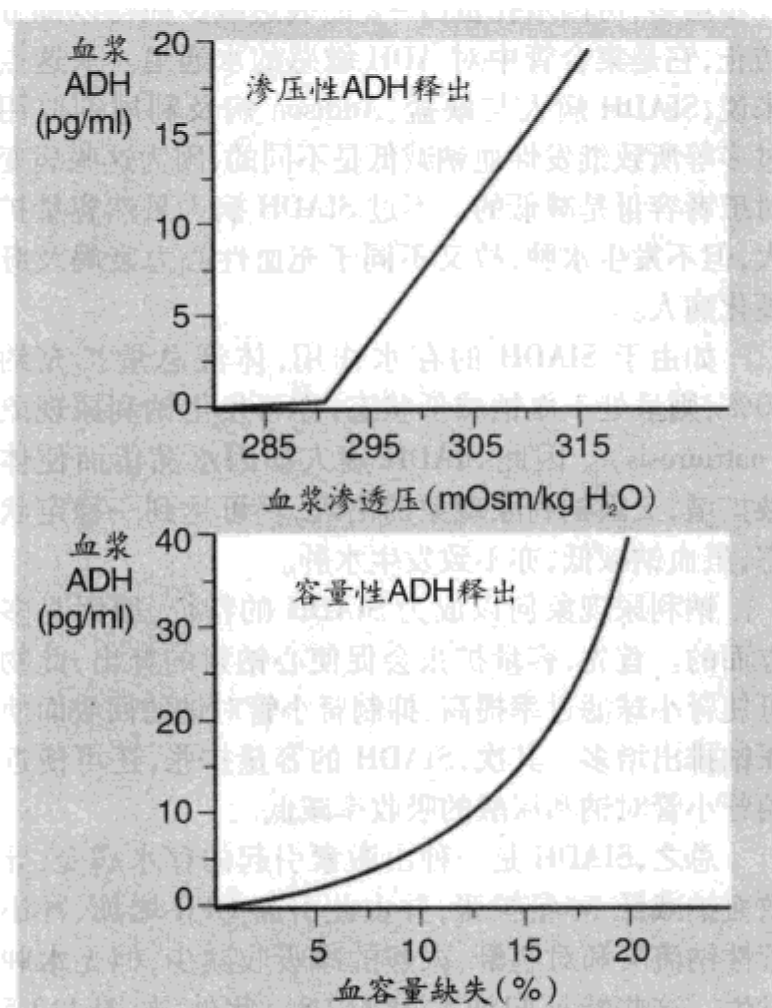


图 112-6 血浆 ADH 浓度与细胞外液有效渗透压浓度(上)与血容量缺失百分数(下)关系。(仿 Dunn FL, Brennan JJ, Nelson AE, et al. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest, 1973, 52:3212. 美国临床研究协会批准引用。)

表 112-9

ADH 分泌失当(SIADH)与脑性失盐(CSW)的鉴别要点

	SIADH	CSW
血浆钠	↓	↓
全身水量	↑	↓
尿钠排出	↑	↑
抗利尿激素	↑	↑
血压	±↑	±↓

容量缺失是促使 ADH 释出的非渗透性强烈刺激。图 112-6 为动物实验时渗压和非渗透性容量性刺激与血浆 ADH 水平的关系，人类情况与此完全相当。血浆渗透压增加，与血浆 ADH 水平增高为线性关系。血量缺失与血浆 ADH 水平不是线性关系。但当血量缺失 >7% ~10% 时，血浆 ADH 急剧增加，即使血浆渗透压已降至正常以下，仍可产生抗利尿效应。换言之，容量介导的非渗透性 ADH 释出，主要是在循环动力学改变已达中至晚期时出现。此时容量性刺激压倒渗透性 ADH 释出而使血钠减低。

容量缩减时发生血钠减低的另一因素是由于向粗升支稀释节段发送钠的速率减低，未能最大限度地稀释尿液。发生这种情形，是由于近端肾小管钠吸收度的提高，原因为钠摄人减少，或动脉树充盈不足，如 ECF 量扩张和动脉树充盈度下降联合作用时。

血钠减低是 Addison 病未经治疗时的常见表现，它是一些因素共同引起的。盐皮质激素缺乏时，ECF 量缩减，肾小球滤过率减低，近端肾小管盐回收增多，患者不能排出水负荷，主要似为容积介导性非渗透性 ADH 释出所致。糖皮质激素缺乏也会影响水负荷的清理。Addison 病时水潴留的原因之一，是非渗透性 ADH 释出，为心功能失常引起的。

低钠血症常见于以水肿形成和 EABV 减低为特征的病变晚期，特别是顽固性心力衰竭和晚期肝硬化合并腹水的病人。到达肾小管稀释节段的盐分减少，显然与这些病人的排水障碍有关。心衰及严重腹水病人，血浆 ADH 浓度就其血浆渗透压而言，常失之过高，故由于有效动脉血量不足所致非渗透性 ADH 释

出,即可导致低钠血症的发生。又因非渗透性 ADH 释出只在血量缺失已甚严重时才会发生(图 112-5),故充血性心力衰竭及肝硬化时发生低钠血症,即表明动脉充盈不足已甚深重。这与低钠血症对这类病变为预后不良的凶兆是完全一致的。

脑性失盐

脑性失盐(CSW)是必须与 SIADH 鉴别的一种综合征(表 112-9)。CSW 见于严重脑损伤、神经外科手术后和各种颅内病变时。患者因肾性盐流失严重而陷于盐负平衡境地,导致容量缺失和继发性 ADH 释出增多及低钠血症。尿钠排出增多机制仍未详,也许是激素和神经机制的双重作用。但 CSW 与 SIADH 的鉴别仍极重要,因为二者的治疗途径是不同的。

临床表现

低钠血症的临床表现是由脑肿胀引起的,主要与血清浓度下降速率有关,而不是绝对水平。早期征象如嗜睡、软弱等,很快即可发展为惊厥、昏迷,血钠减低加剧时,可致死亡。急性水中毒如不治疗,几皆难免一死,故应视为内科急症。慢性低钠血症时,CNS 症候少见的多,即使血清钠浓度已降至 100 mEq/L,因为脑溶质主要是氯化钾的丧失,可使一定程度体液渗透压浓度减低时的脑细胞肿胀减轻。

诊断

任何时候发现 CNS 功能突然恶化,特别是在顽固性心衰、肝硬化合并腹水及大量静脉输液等情况时,皆应想到低钠血症的可能。低钠血症患者应注意检查可使体液稀释的内在疾病。这方面的检查应包括细致病史和体检,血清肌酐、BUN 和电解质测定,尿钠浓度或钠排出分数;还有血清和尿渗透压浓度;必要时尚需包括甲状腺和肾上腺功能。

通过病史和体检,一般即能发现啤酒狂及强迫性饮水之类病情,或注意到能促使 ADH 释出或使 ADH 作用增强的服药史。与 ECF 扩张相关的有效动脉血量减少所致低钠血症,特点是有水肿发生。黏液水肿及 Addison 病一般都应有其典型临床和实验室表现(第 239 章,第 240 章)。

低钠血症性病变鉴别诊断上最难的是容量轻度减缩与 SIADH 的鉴别。二者的血清钠和血清渗透压浓度都低,而尿液的渗透压浓度就其血清渗透压的减低而言,则失之过高。SIADH 和容量减缩时,如尿渗透压 >120 ~ 150 mOsm/kg H_2O 而血清渗透压减低,即有非渗透性存水作用。因此二者只能从有效动脉血量的临床与实验室检查上作出鉴别。

表 112-10

ADH 浓度增高是否适当的鉴别要点

适当		不当
↓	血浆钠	↓
↑	尿渗透压浓度	↑
↓	尿钠	↑
↑	血浆尿酸	↓

容量缩减病人可能有容量丧失及服用利尿剂历史,可能出现 ECF 容量减缩的有关症候(见前述)。如容量缺失是肾外性病因,则尿钠浓度 < 10 ~ 15 mEq/L,钠排出分数一般 < 1%。尿酸浓度受容量状态的影响。容量扩张时,尿中尿酸排出增多,故有发生低尿酸血症(hypouricemia)的趋势。反之,高尿酸血症则提示动脉有效容量积的缩减。容量缺失严重,可能发生肾前性氮质血症。SIADH 病人一般容量正常或稍见扩张,故无容量缺失症候。血清 BUN 和肌酐水平正常,血清尿酸水平一般减低。尿钠浓度常 > 30 mEq/L,钠排出分数 > 1%。肾上腺功能试验结果正常(表 112-10)。

以上检查一般皆可对 SIADH 和肾外性容量缩减作出鉴别。如 ECF 缺失系肾性失盐所致时,除非容量减缩已甚严重,尿中钠流失一般还会持续。而且如前所述(见"容量缺失"),轻度容量减缩时,血压和脉搏仍可正常。此时观察限水作用不失为一实用的诊断和治疗方法。SIADH 病人在水分摄入限制为 600 ~ 800 mL/d时,即可出现典型反应:一般可在 2 ~ 3 日内,体重减轻 2 ~ 3 kg,低钠血症得以矫正,盐分流失亦可终止。如体重减轻未能使血钠及尿钠流失同时获得矫治,则 SIADH 的诊断即有可疑,而更可能是 Addison 病或其他肾性失盐性病变(表 112-2)所致肾性失钠和 ECF 缺失。

治疗

月经期妇女和青春期前儿童因低钠血症而迅速发生渗透性脑肿胀的神经症候者常见得多(即年龄、

性别和激素状态是发生低钠血症有关症状的重要因素),但低钠血症急性治疗时最严重的神经并发症,则以低钠血症发生甚慢而历时甚久的病例更为常见。有低钠血症性 CNS 症候发生的病人,应立即治疗以防死亡,但低钠血症矫治过快,又可能发生渗透性髓鞘脱失综合征(osmotic demyelination syndrome)。为髓鞘选择性脱失所致(神经元和轴突尚可保存)。这些组织学改变可见于脑的任何部位,但以桥脑的中心区较为常见。低钠血症矫治过快,数日后即常发生渗透性髓鞘脱失综合征,表现如行为异常、意识状态波动不定、共济失调、假延髓病性麻痹(pseudo bulbar palsy)、语言障碍及其他不同征象。幸未死亡的病例,恢复甚慢,常需经历数周,即使如此亦未必完全恢复,仍可留有后遗症。但有一点也是怎么强调都不算过分的,即治疗显症性低钠血症时的并发症,大多都是发生在钠浓度矫治太慢的病人。须知显症性低钠血症是一种内科急症,发病率和死亡率都很高。限水而不静脉输注高渗氯化钠,对显症性低钠血症病人是不合适的。因此矫治低钠血症时应如何掌握进度为好,意见仍未一致。如把这种矫治的速度和程度分为两步可能是合适的,即(1)显症性低钠血症的急性矫治;(2)无症状或残遗性低钠血症的慢性矫治。

低钠血症的急性矫治

血清钠浓度 <120 mEq/L 并有 CNS 症候的急性低钠血症,应立即治疗。在容量减缩情况下,首选疗法是应用 3% ~5% 高渗盐水,以 6 小时缓渐输注,使血清钠浓度增加 10 mEq/L 或达到 120% ~125 mEq/L 水平。注意血钠浓度增高过快,至 125 mEq/L 以上,可能有害,已见前述。由于理想的效果是矫正体液总渗透压,所用钠量必须足以使体液总渗透压增至约 250 mOsm/kg H_2O,即血清钠预期浓度的 1 倍。所需钠量可按下式计算:

[125 - 血清 Na^+ 测得值] ×0.6 体重 = 所需 Na^+ mEq

血清 Na^+ 水平以每升毫克当量计,体重为公斤数。由于体重的 60% 为水,故计算所得为使全身体液渗透压增至 250 mOsm/kg H_2O 所需的钠量。如记不住这个公式,可以 4 ~6 小时输注 3% 或 5% 盐水 250 mL 方法补钠。如此一般可使血清钠浓度增长 10 ~15 mEq/L 而不致发生神经症状。一旦完成低钠血症的急性期矫治,即可按慢性矫治原则进行。

低钠血症的慢性矫治

无症状的非容量缺失性低钠血症的处理,最重要的是限制无电解质的水分摄入。只要把水分入量限制在 1 L/d 以下,血清钠浓度就会增高,而无论其具体病因如何。限制水分入量的同时,还要在膳食中保持高盐摄入。这样做法有些病人可能感到进度太慢,难以接受,还有一变通方法,即摄入正常盐量而加用袢利尿剂。利尿剂促使尿中盐分排出,故可减少 ECF 容量扩张的风险。必须指出:输注等渗盐水不加袢利尿剂,对 SIADH 患者实际上会使血清钠浓度减低。因此如采取静脉输注盐水的疗法,袢利尿剂即不可少。

肝硬化(可能还有心衰)病人的低钠血症,加压素受体拮抗剂(VPA-985)可以矫治,剂量约每日 100 mg。另一矫治 SIADH 的慢性低钠血症方法是应用碳酸锂(lithium carbonate)或地美环素(demeclocycline)。二者皆能在集合管水平阻断 ADH 作用,从而增加游离水的排出。但这两种药都可发生并发症,因此只宜用于不能充分执行限水和高盐膳食要求的病人。

高渗性病变

定义

高渗性病变是指全身体液中溶质与水之比增高的病变,一切高钠血症性状况都是高渗性的。有些高渗性病变如失控性血糖增高时的有效 ECF 渗透压,则是非钠溶质造成的。

病因和发生机制

任何时候水分摄入量低于肾和肾外性失水量之和,即可发生高钠血症。慢性高渗状态时,水的净平衡可能为零。有临床意义的血钠增高,最常见的病因是以下 3 种机制引起的:渴觉障碍;溶质或渗透性利尿;水分流失过多(包括肾和肾外性),以及这些因素的联合作用。这些病变按其主要发生机制,归纳如表 112-11。还有一组其他病变,如血钾减低、血钙增高、间质性肾病和慢性肾衰竭等,可使肾脏浓缩功能受到部分影响,或使集合管对 ADH 的反应有些迟钝。但它们都很少使血钠明显增高,故不在此深入讨论。

表 216-11

血钠增高的主要病因

Ⅰ. 渴觉障碍
　昏迷
　特发性高钠血症
Ⅱ. 溶质性利尿
　渗透性利尿:糖尿病性酮酸中毒,非酮病性高渗透压昏迷,应用甘露醇
Ⅲ. 水流失过多
　肾性
　　垂体性尿崩症
　　肾源性尿崩症
　肾外性
　　出汗
Ⅳ. 联合性
　昏迷加高渗性鼻饲

水分摄入不足

见于昏迷或其他原因而未能表达渴觉的病人。由于渴觉机制对体液有效渗透压浓度的改变极为敏感,因此可以随意饮水的人因饮水不足而致血钠增高的情况是很罕见的。但病人偶有原发性渴觉缺失的情况。Cushing 综合征和原发性醛固酮增多症病人,血清钠水平常有轻度增高,原因不详。

最后,意识清晰者也可能发生以血清钠水平轻度增高为特征的"特发性高钠血症"(essential hypernatremia)。这类病人的缺陷似为渴觉中枢和渗透压感受器对渗透压刺激的敏感性不足。但他们发生容量缺失时,仍有渴觉和抗利尿现象出现。因此特发性高钠血症者由容量介导的渴觉刺激和 ADH 释出,据信还是完好的。此症可能是先天也可能为获得性,有时与 CNS 中组织细胞浸润有关。

渗透性利尿

这是造成肾性水分逸失超逾钠逸失即发生高钠血症的另一机制。渗透性利尿(osmotic diuresis)常见于糖尿病失控和应用甘露醇时。由于这些溶质只限 ECF,故渗透性利尿早期,血清钠水平一般减低,有效 ECF 渗透压增加主要是由于非钠溶质的非通透性影响。长期渗透性利尿时,水的净丧失量可以达到使血钠增高的程度。此时有效 ECF 渗透压增加则是血钠增高和非钠溶质的联合作用。渗透性尿素利尿时,如由鼻饲灌入大量蛋白和氨基酸,或组织分解量甚大(如烧伤时),即可发生高钠血症,此时有效 ECF 渗透压增高完全是血钠增高造成的。

内源性渗透压性溶质负荷甚大,而肾脏浓缩功能有限时,应用生理盐水亦可发生血钠增高。糖尿病酮症酸中毒一般见于青年病人,由于肾浓缩功能仍佳,故不致因以生理盐水治疗酮症酸中毒而发生高钠血症。反之,非酮症性高血糖综合征则常见于老年病人,肾浓缩功能常已有部分障碍,故可在生理盐水治疗期间发生高钠血症。

水流失过多

垂体或肾源性尿崩症时,ADH 产生、释出或作用障碍,能引起严重水缺失和高钠血症。患者尿量大,尿渗透压低,溶质净排出率不高,这与发生渗透性利尿的情况大相径庭,此时尿中溶质排出率是增高的。

大量出汗时水分损失量亦可甚大,特别是未经训练者在高湿度下从事剧烈体力活动时。这是发生中暑(heatstroke)的重要因素。

联合性病因

以上这些情况联合作用,亦可发生高渗性脱水。在现代临床实践中,一个常见例证如不能表达渴觉的卒中病人,鼻饲大量糖类与氨基酸而水量甚为有限时。

临床表现和诊断

由于体液中 2/3 皆在细胞内,故原发性失水除非数量极大,对循环量的影响都较轻微。如有临床症候,是由于有效 ECF 渗透压增高,致使脑缩皱而发生的。因此无论是高钠血症还是非通透性非钠溶质如葡萄糖的高渗性症状,都是作用于 CNS,表现为嗜睡和精神错乱以至昏迷、呼吸麻痹和死亡。症状轻重,视高渗程度及其发生缓急而异。急性高渗性时,一般于有效 ECF 渗透压 >320 ~ 330 mOsm/kg H_2O 时出现症状,有效 ECF 渗透压 >360 ~ 380 mOsm/kg H_2O 时陷于昏迷和呼吸停顿。慢性高渗状态时,CNS 症候一般较少,因为脑细胞积累的自体渗透压(idiogenic osmoles)可使脑缩皱减轻。

治疗

治疗急性高钠血症,开始是以生理盐水静脉注

射。有些情况是治疗急性高钠血症时应该考虑到的。对血钠剧增、容量高度减缩的病人,应用等渗生理盐水有两方面优点:首先是为濒临心血管虚脱病人进行液体复苏;其次,等渗盐水对高渗状态病人来说是低渗性的,血清钠水平亦可避免不必要的急速下降。

把高渗性迅速矫治为正常血清渗透压是有害的。因为脑细胞积累的自体渗透压是在高渗时保持脑容积的一种代偿机制,而正常血清渗透压对已拥有自体溶质的脑细胞来说,可能已是相对低渗性的。因此如果血清渗透压迅速下降,就可因脑肿胀而发生 CNS 损害。解决这个困难有一实用方法,即在治疗最初 2 日,血清钠水平减低控制在每 2 小时下降幅度不超过 1 mEq/L。

钾平衡紊乱

生理考虑

低钾(K^+ <3.5 mEq/L)和高钾(K^+ >5.5 mEq/L)都是临床实践中常见的。虽然全身钾储备能影响血浆钾浓度,但应注意:影响细胞内和细胞外区间钾分布因素,是决定血浆钾浓度的重要因素。

细胞内液和外液钾的转移

细胞外液(ECF)中钾含量甚小,细胞内区间是钾的大储库。酸碱状态正常时的钾缺失是:血清钾水平减低 1 mEq/L,失钾量约 300 mEq,因此大量钾体外流失是来自细胞区间。反之,急性大量输钾,血清钾水平增高亦较预期为低,如果所用钾只在 ECF 分布。此时细胞肯定也会摄取钾,使血清钾浓度不会大幅度增长。长期应用高钾膳食时,细胞收集钾的能力还会大为提高。

很多效应器机制调节细胞内液(ICF)和 ECF 的钾分布,包括主动和被动跨细胞转运机制。

主动转运机制

调节 ICF 和 ECF 间 K^+ 分布的主要运作机制是与细胞膜结合的 Na^+-K^+ ATP 酶,它把钾主动转移到细胞内,以抗衡细胞内钾向组织间液的被动渗漏。胰岛素是促使钾自 ECF 向 ICF 转移的第二效应物。它能促使细胞摄钾,而与提高 Na^+-K^+ ATP 酶活力促使细胞摄取葡萄糖的作用无关。胰岛素还能使钠的通透性减低,由此产生的细胞超极化(cellular hyperpolarization)是促使钾在细胞内聚集的被动驱动力。不仅如此,血钾增高还可促使胰岛素的释出。因此血钾增高可以起到传感器作用,促使胰岛素释出,再由后者促使钾进入细胞。β 肾上腺素能药物特别是 β_2 受体激动剂如特布他林(terbutaline),也能提高 Na^+-K^+ ATP 酶活力促使细胞对钾的摄取。现在还不清楚,血钾增高是否也能促使 β_2 受体激动剂释出,就像它促使胰岛素释出那样。此外,盐皮质激素如醛固酮,除促使肾脏排钾(见后文)外,也能促使细胞摄钾,但在这方面的作用方式仍未尽悉。

被动转运机制

很多被动效应器机制,也参与 ICF 和 ECF 间钾分布的调节。首先,ECF 和 pH 值改变即可促使 ICF 和 ECF 间的钾转移(有再现性)。系统性酸中毒无论是代谢还是呼吸性的,都可促使细胞对钾的摄取。一般说来,代谢性酸中毒时,血浆 pH 值每减低 0.1,可使血清钾水平增高 0.6 mEq/L,而血浆 pH 值增高 0.1,亦可使血清钾出现类似的减低。但呼吸性病因所致酸碱平衡改变时的跨细胞性钾转移,不像代谢性病因时那样显著。

其次,ECF 有效渗透压增加所致细胞缩皱,可使细胞内钾浓度增高,从而使推动钾由 ICF 向 ECF 被动渗漏的作用力增加。缺乏胰岛素的糖尿病人如伴有低肾素血症性醛固酮减少(hyporeninemic hypoaldosteronism),经受大量葡萄糖负荷时,即可因这种渗漏而发生高钾血症,因为胰岛素缺乏使钾返回细胞受到限制,而醛固酮的缺乏又使肾脏排钾功能受到限制。细胞缩皱所致细胞钾浓度增高,对糖尿病酮症酸中毒时的血钾增高也有很大作用,因为血糖增高可因细胞缩皱而使细胞钾水平增高,而胰岛素缺乏则有碍钾向细胞内的迅速回归。

最后,ECF 慢性低渗时,脑细胞和肾小管细胞也会失钾。但是作为 ICF 钾含量最多的肌细胞,似不参与这项活动。因此低渗性病变本身对血清钾水平和外源性钾平衡影响甚微。

肾脏对钾的处理

膳食中钾约 90% 皆由肾排出。大便中钾含量虽

极高(75～90 mEq/L 粪水),但正常情况下,膳食中钾大约只有10%是由消化道排出的。因此可使肾脏排钾增多的因素有重要意义(表112-12)。

几乎所有由尿排出的钾,都是通过远曲小管和集合管到达尿腔的。这些转运机制已在本书第111章中讨论,本章将着重指出可使钾排出增多的临床情况。表112-12所载各项因素中,最重要的是血浆醛固酮增高,其他因素在醛固酮基础浓度较高的情况下作用,可使钾排出增多。任何临床情况下,尿钾排出率都是这些因素相互作用决定的。

肾小管对调节尿钾排出因素的适应发生较慢。但在负荷过重时,肾脏可以24～36小时进行调适,因此经口摄入钾负荷而致血钾增高的情况,正常人实很少见。但肾脏对限制膳食中钾摄入而作出的反应则更为迟缓,须经7～10日才能完成调适。而且即使在这种情况下,尿钾排出也很少<20 mEq/L。

血钾减低和钾缺失

定义

慢性低钾血症(chronic hypokalemia)一般是反映全身钾量的减少。血清钾水平减低1 mEq,一般表明机体净失钾量300 mEq。在体内钾极度缺失的情况下,血清钾可能低至1.5～2.0 mEq/L。血清钾水平急性减低而体内总钾量未相应减低的情况,见于钾由ECF向ICF转移时。

病因和发生机制

任何时候如肾及肾外性失钾超逾钾摄入量,即可发生低钾血症,同时发生钾缺失。但在钾缺失晚期,钾出入量可能相当。血钾减低的4项主要原因见表112-13。

表112-12

可使尿钾排出增多的因素
盐皮质激素增多
到达集合管的 Na^+ 离子增多
远端肾小管中液流增多
代谢性和呼吸性碱中毒
非回收性溶质排出增多

表112-13

血钾减低的主要原因

Ⅰ. 肾排钾过多	**Ⅱ. 胃肠流失**
盐皮质激素过多	呕吐
Bartter 综合征	腹泻(特别是分泌性腹泻)
利尿	
作用于远端扣前段的利尿剂	**Ⅲ. ECF→ICF 转移**
渗透性利尿剂	急性碱中毒
慢性代谢性碱中毒	低钾血症性周期性麻痹
抗生素	服钡
羧苄西林	胰岛素治疗
庆大霉素	维生素 B_{12} 治疗
两性霉素 B	甲状腺毒症(罕见)
肾小管性酸中毒	
远端,梯度限制性	**Ⅳ. 摄入不足**
近端	
Liddlle 综合征	
Gitelman 综合征	
急性白血病	
输尿管乙状结肠吻合术	

ECF=细胞外液;ICF=细胞内液。

肾脏排钾过多

肾脏排钾病因,很多都可以钾排出共同效应器系统的调节因素来分类。**盐皮质激素过多**促使远端肾小管排钾。因此原发性醛固酮增多、Cushing 综合征的继发性醛固酮增多时,血钾一般都是减低的。服用欧甘草(European licorice)能引起类似原发性醛固酮过多的综合征,因为甘草浸膏中的甘草酸(甘草甜素,glycyrrhizic acid),生理作用与醛固酮相似。

Bartter 综合征的主要病理生理缺陷,即肾袢粗升支对 NaCl 的回收不全,进入集合管的 Na^+ 增多,造成盐的净流失。由此造成的容积减缩,则使肾素和醛固酮浓度增高。这些激素改变加上到达集合管的 Na^+ 增多,促使钾排出增多。

作用于远端肾小管后段以前部位的利尿剂,大多都使钾排出增多(图112-3)。促使钠到达肾单位远端节段,是这些利尿剂排钾利尿的主要机制,限制钠及容量缺失则可使利尿性钾流失减少。碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺,抑制近端碳酸氢离子吸收,故可促使钾的排出。肾小管远端节段对碳酸氢离子的通透性相对为小,故到达肾单位远端部位的碳酸氢离子增多,可因对阴离子通透性的缺失而使管腔电负性增加。

渗透性利尿(osmotic diuresis)常伴有钾排出的增

多,因为肾小管流速增加即可促使钾净排出的增加。糖尿病酮症酸中毒时,常有肾性失钾。但糖尿病酮症酸中毒和全身钾浓度减低病人,常以血钾增高出现,因为代谢性酸中毒的存在,常促使钾自 ICF 向 ECF 转移。因此如果在胰岛素治疗和 ECF 容量扩张的同时,未予补钾,就可能发生严重低钾血症(第 242 章)。

慢性代谢性碱中毒时常有钾缺失。如碱中毒伴有容量缩减,可因继发性醛固酮增多而使肾脏排钾。慢性代谢性碱中毒时,如尿中碳酸氢离子排出增多,钾缺失也会增多,因为到达集合管节段的碳酸氢离子,对阴离子为非通透效应。上消化道液体流失如呕吐、鼻胃插管吸引时的血钾减低,实际上主要是继发性醛固酮增多及重碳酸盐尿所致肾性排钾造成的。上消化道流失的钾量其实很少,因为上消化道液中钾含量不过 10 mEq/L。

某些**抗生素治疗**期间,可能发生低钾血症。以非通透性阴离子的钠或钾盐形式出现的羧苄西林(carbenicillin)及其他青霉素类抗生素,促使尿钾排出,一则是由于它们可使钠的净排出增多,二则亦与其对阴离子的非通透效应有关。两性霉素 B(amphotericin B)提高管腔膜对钾的通透性,故能促使钾的排出。庆大霉素(gentamicin)亦可造成失钾,但其机制仍未获悉。

Ⅱ型近端**肾小管性酸中毒**和Ⅰ型远端梯度限制性肾小管性酸中毒时(第 120 章),血钾减低和钾缺失皆甚常见。近端肾小管性酸中毒时的钾流失,主要是由于到达远端肾小管的钠增多,以及碳酸氢盐流失时的阴离子非通透性效应。限盐能促使此症患者近端对碳酸氢钠的吸收,故亦可矫治钾缺失。梯度限制性远端肾小管性酸中毒时,血钾减低可因容量缺失和继发性醛固酮增多而更为加剧。其他因素亦可使患者的血钾减低,但其机制仍未明了。间质性肾病的高氯血症性酸中毒(Ⅳ型酸中毒)和电压依赖性肾小管性酸中毒(见后文)则常伴有血钾增高而不是减低。

Liddle 综合征为一罕见遗传性肾小管病,特征为血钾减低、代谢性碱中毒、高血压和醛固酮分泌率低于正常。治疗为以氨苯蝶啶(triamterene)或阿米洛利(amiloride)而不是醛固酮拮抗剂如螺内酯(spironolactone),可使病情缓解。这些情况提示 Liddle 综合征的发生机制,主要是集合管对钠的贪嗜和对钾的分泌,而与醛固酮无关。实际上,近来的研究已证明:集合管钠通道甚至在醛固酮浓度低于正常时也是“开放”的(正常是醛固酮促使集合管钠通道开放以增加钠的回收)。因此从运作机制来说,Liddle 综合征可以认为是肾单位远端对 Na^+ 吸收和 H^+、K^+ 分泌的功能亢进。

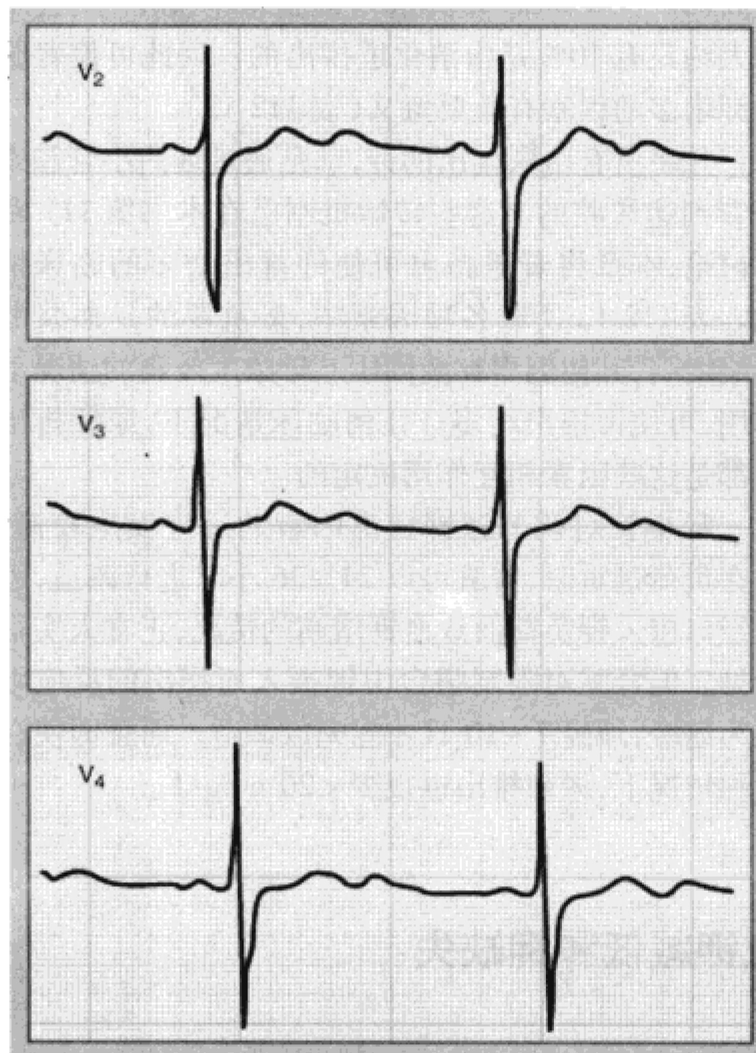


图 112-7 血钾减低的心电图表现。血清钾为 2.2 mEq/L。注意 ST 段延长,主要由于 T 波后有一 U 波,而 T 波是低平的。

胃肠流失

除肾外,胃肠是造成钾缺失的主要途径。前已指出,呕吐伴随的钾缺失,主要是肾脏排钾所致。腹泻能造成明显钾流失,因为正常粪水中钾浓度为 70 ~ 90 mEq/L,而大量腹泻时粪液中钾含量亦达 30 mEq/L。分泌性腹泻时,失钾最为突出,如胰的非 β 胰岛细胞瘤(产生血管活性肠肽)和滥用泻剂时。分泌性腹泻和慢性滥用泻剂的血钾减低,可能是顶膜 K^+ 通道分泌 K^+ 增多所致。结肠绒毛性腺瘤时缺钾,是由于腺瘤可使肠 K^+ 分泌增多。炎症性肠病时血钾偶亦减低。

ECF - ICF 转移

全身钾量正常时,可因**钾由 ECF 向 ICF 转移**而发生急性低钾血症。**低钾血症性周期性麻痹**

(hypokalemic periodic paralysis)时，钾由 ECF 向 ICF 急性转移而使肢体与躯体陷于麻痹。这种周期性发作往往是由高糖膳食引发的。运动患肌常能使发作中止。长期服用乙酰唑胺亦能防止发作。服用钡盐能发生一种类似低钾血症性周期性麻痹，此症在中国有地方性流行，钡似能阻断横纹肌中 K^+ 通道，阻止钾由 ICF 向 ECF 转移而使血钾减低。**胰岛素和维生素 B_{12}** 治疗也能促使钾由 ECF 向 ICF 转移。甲状腺毒症(thyrotoxicosis)偶亦可致低钾血症，亚洲男子中尤多，原因不详。

摄入不足

钾摄入不足可致钾缺失和低钾血症，因为如前所述，肾脏要经 7 ~ 10 日调整，才能发挥对钾的最大保存效能。在此以前，肾性钾净失量可达 150 ~ 200 mEq 之多。

临床表现

钾缺乏的临床效应，可见于一个以上脏器系统，包括横纹肌、心脏、肾脏和胃肠道。最严重的是神经肌肉系统受累。血清钾浓度在2.0 ~ 2.5 mEq/L 时，就可能发生肌软弱，血钾减低更甚时，可能发生反射缺失性麻痹(areflexic paralysis)，此时呼吸障碍即可成为生存的直接威胁。神经肌肉功能失常的程度，常与钾水平下降速率成正比。横纹肌大量失钾，可致横纹肌溶解(rhabdomyolysis)和肌红蛋白尿(myoglobinuria)。

钾缺失时的心电图改变见图 112-7，主要累及复极波段，这与血钾减低对动作电位(action potential)的影响是一致的。低钾血症时的常见心电图改变为 ST 段下斜，T 波降低，U 波增高。血钾明显下降时，T 波不断变小，U 波振幅则不断增加，有时由于低平或正性 T 波与正性 U 波融合而误作 QT 间期延长。心脏兴奋性改变通常不会造成严重临床后果。但洋地黄治疗期间血钾减低则可能引起严重心律失常。

长期钾缺失可致肾小管损害，即“低钾血症性肾病”(hypokalemic nephropathy)。钾缺乏亦可累及胃肠道平滑肌，引起麻痹性肠梗阻(paralytic ileus)。

治疗

钾缺失的治疗包括钾盐的补偿疗法和对基础病因的治疗。记住这点是有用的，即酸碱平衡正常时的血浆钾浓度减少 1 mEq/L，大致相当于全身缺钾 300 mEq。

除极端情况外，应坚持口服而不是胃肠道外补钾。但如胃肠功能失常，或有血钾减低的神经肌肉症候存在，可能仍以胃肠道外补钾为是。由于钾缺乏涉及 ICF 和 ECF，而其矫治则涉及所输之钾自 ECF 向 ICF 的转移。胃肠道外治疗的主要问题是：静脉注射的钾量不要大到足以引起血钾过高的程度。为慎重计，向静脉注射液中增加氯化钾时，最终浓度应为 40 ~ 60 mEq/L，输入速率以每小时 10 ~ 20 mEq 为限。除特殊情况外，每日补钾总量不应 >200 mEq。以适当间隔，监测血清钾水平，具体监测频度，当视病人临床情况、最初血清钾水平、血清钾水平改变速率以及病人肾功能等而定。由于血钾减低的心电图表现比较隐晦，故不应以心电图指引补钾。

很多钾盐皆可用于静脉补钾。有人认为可由伴随阴离子缺乏性质来选择适当钾剂，进行补钾治疗。如容量缺失性碱中毒时的钾缺乏(常见于呕吐时)，选用氯化钾即甚适宜；缺乏磷酸盐(常见于嗜酒者及糖尿病性酮酸中毒时)可用磷酸钾；而代谢性酸中毒合并缺钾(常见于严重腹泻时)可用重碳酸钾。如由口服途径补钾，则以选择有机形式钾盐为宜，如葡萄糖酸钾或枸橼酸钾。但此法治疗对低钾血症性代谢性碱中毒合并低氯血症无效。此时补钾的同时尚需补氯，对此最简便方法即以氯化钾补钾。肠衣氯化钾片应回避，因可能引起小肠溃疡。如医生感到病人的钾缺乏很难矫治，就应注意检查是否伴有镁缺乏，因为缺镁可使钾缺乏难以矫治。

钾缺乏虽是常见的电解质紊乱，但有资料提示约 25% ~ 33% 住院病人得到的治疗是不足的。他们常常未进行反复血清钾浓度检查，应用排钾性药物时，也未相应补钾。由于钾缺乏未获矫治，也使发病率和死亡率增高。预防钾缺乏的措施，应包括采用富钾膳食，减少排钾利尿剂量，补充氯化钾，如病人不能遵嘱口服钾盐，还应慎用保钾利尿剂。

血钾增高和钾过多

定义

慢性血钾增高(>5.5 mEq/L)可以在全身总量几无增多的情况下出现。而钾由 ICF 向 ECF 转移所

致血清钾浓度急性增高,则可在总钾量正常甚至减低时出现。

病因和发生机制

任何时候如钾摄入速率或钾由细胞向细胞外转移速率超逾肾性加肾外性排钾之和,即可发生血钾增高。但随着钾进入细胞外液速率的增高,肾脏排钾机制亦能相应调适,特别是膳食性钾摄入增多时。故因外源性钾摄入增多所致急或慢性血钾增高实甚罕见,除非肾脏排钾功能已有障碍,如有肾衰竭,或服用可使肾脏排钾减少的药物(表 112-14)。在这种情况下,用钾不当,即可能引起血钾增高。临床最常见的情况则是静脉注射氯化钾速率过快;大量应用抗生素钾盐(如青霉素钾盐);输入贮存已久的血液;应用含钾代盐等。

急或慢性血钾增高的最常见原因是**肾脏排钾减少和突发性钾的跨细胞转移**(自 ICF→ECF)。表 112-14 中血钾增高的主要病因即按此思路分类。

表 112-14

血钾增高的主要病因

Ⅰ.肾排钾减少	Ⅱ.跨细胞转移
肾小球滤过率减少	酸中毒
急性少尿性肾衰竭	β 肾上腺素能阻滞剂
慢性肾衰竭	细胞破坏
肾小管分泌减少	外伤,烧伤
Addison 病	横纹肌溶解
低肾素血症性醛固酮减少症	溶血
	肿瘤溶解
存钾利尿剂	高钾血症性周期性麻痹
电压依赖性肾小管性酸中毒	糖尿病性血糖增高
	胰岛素依赖性加醛固酮缺乏
复方新诺明	
血管紧张素转化酶抑制剂	除极性肌麻痹
	琥珀胆碱

肾脏排钾减少

任何病因所致**急性少尿性肾衰竭**(acute oliguric renal failure)都可发生血钾增高。**慢性肾衰竭**时,一般不致发生血钾增高,除非肾小球滤过率(GFR)已降至很低水平,通常 GFR 要降到 15 mL/min 以下,才会发生血钾增高。但慢性肾衰竭时,如发生酸中毒,或如前所述,钾盐应用不当,血钾即可增高。如集合管段排钾障碍,则 GFR 虽无改变或稍见减低,亦可发生血钾增高。如可见于**Addison 病、低肾素血症性醛固酮减少**(hyporeninemic hypoaldosteronism)和**保钾利尿剂**如氨苯蝶啶、螺内酯使用不当等情况时。应用非类固醇抗炎药(NSAID)、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和 ARB 亦可发生血钾增高。ACE 抑制剂和 ARB 使血醛固酮水平和尿钾排出率减低程度是相似的,但二者引起的血钾增高程度是否也相似,则仍未肯定。

血钾轻度增高虽颇常见,服用 ACE 抑制剂及 ARB 病人中,约 10% 有之,但如肾功能正常,严重增高则甚罕见。医生要提高警惕,注意高危病人可能发生高钾血症,如糖尿病神经病变和意外发现血清肌酐水平增高的病人。

血钾增高亦常见于**电压依赖性肾小管性酸中毒**(voltage-dependent renal tubular acidosis)时。这是肾单位远端节段钠转运的特异性缺陷。由于远端钠回收障碍,管腔电负性减低,从而影响到质子和钾的分泌。因此电压依赖性肾小管性酸中毒与低肾素血症性醛固酮减少一样,皆以钠流失和血钾增高为特色。低肾素血症性醛固酮减少时,尿为酸性,血浆醛固酮水平即使在容积缺失时也是减低的,而电压依赖性肾小管性酸中毒时,尿液酸化虽有窒碍,但容积缩减时的血浆醛固酮回应还是正常的。

最后,这些以肾脏排钾减少为特征的病变,如 ECF 容积缩减或发生酸中毒,血钾增高还会加剧,因前者可使到达集合管段的钠量减少,后者则会促使细胞内钾的外出。

跨细胞转移

可使血钾急性增高的另一类病变,是突发性钾由 ICF 向 ECF 转移。酸中毒和细胞破坏时即可发生这种转移。前者当血浆 pH 值代谢性减低 0.1 单位时,血清钾水平增长 0.6 mEq/L;后者则见于细胞损伤、烧伤、横纹肌溶解、溶血以及细胞大量消融时。前已指出,血钾减低能诱导横纹肌溶解。故钾缺乏病人血钾突见增高,是诊断横纹肌溶解的主要线索。

高钾血症性周期性麻痹(hyperkalemic periodic paralysis)为一常染色体显性遗传病,患者可因血清钾水平突发性增高而发生肌麻痹。血钾增高常为膳食摄钾过多或因运动而更为加剧。患者常有肌强直(myotonia),可在非发作期或即将发作时出现。此病发生机制仍未明了。急性麻痹发作时,可静脉注射葡

萄糖酸钙或葡萄糖加胰岛素治疗。长期服用利尿剂如乙酰唑胺,可使发作减少。

胰岛素依赖性糖尿病人如伴有间质性肾病及低肾素血症性醛固酮减少,可在突发性血糖增高时发生血钾反常增高(paradoxical hyperkalemia)。ECF 渗透压浓度突发增高,吸引细胞水分外出,故细胞内钾浓度增高,促使钾被动逸出细胞。由于胰岛素缺乏,钾返回细胞减少,而醛固酮缺乏则使肾脏排钾迟钝。胰岛素治疗可使血钾增高立获矫治。此外,β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗也能使血浆钾浓度增高。透析病人血浆钾浓度增高可达 1 mEq/L,但肾功能正常者一般皆在 0.1 ~ 0.2 mEq/L 范围。此外,麻醉剂和其他可致**除极性肌麻痹**(depolarizing muscle paralysis)的药物如琥珀胆碱(succinylcholine),促使钾由肌细胞外出。故患者可因细胞丧失电负性而促使钾自肌细胞向外被动转移。

应用复方新诺明(SMZ-TMP)亦可能发生血钾增高。几乎所有服用本品的患者,最初数日血浆钾浓度都会增高,这是远端肾小管钾分泌抑制所致,但其血钾增高是可逆的,停药后即可恢复。

血小板或白细胞增多时,可能发生**假性血钾增高**(pseudohyperkalemia),这是因为血液凝固时促使钾由这些细胞释出,但由**血清钾**水平增高而**血浆钾**水平正常,即可窥悉真相。这种误差以骨髓增生性病变时最为常见。

临床表现

血钾增高的最重要临床表现,与心脏兴奋性改变有关。因此心电图是评估钾增高严重性和确定治疗应达何程度的最重要单项指标。

如图 112-8 所示,血钾增高的心电图表现与血钾增高对心脏动作电位的影响直接相关。血钾增高的最早表现是 T 波高耸,当血清钾水平 >6.5 mEq/L 时即可出现。这是血钾增高使心脏动作电位复极加速所致。钾浓度 >7 ~ 8 mEq/L 时,心肌兴奋性减低可使 PR 间期延长,继而 P 波消失,QRS 波群增宽。这些改变提示心肌兴奋性进行性丧失,为血钾增高使动作电位起始锋波期间钠通透性灭活所致。血清钾水平 >8 ~ 10 mEq/L 时,心电图可能出现正弦波型,心搏停止。

但血清钾浓度与心电图改变的关系,充其量只是粗略的。对任何一位具体病人来说,自 T 波高耸发

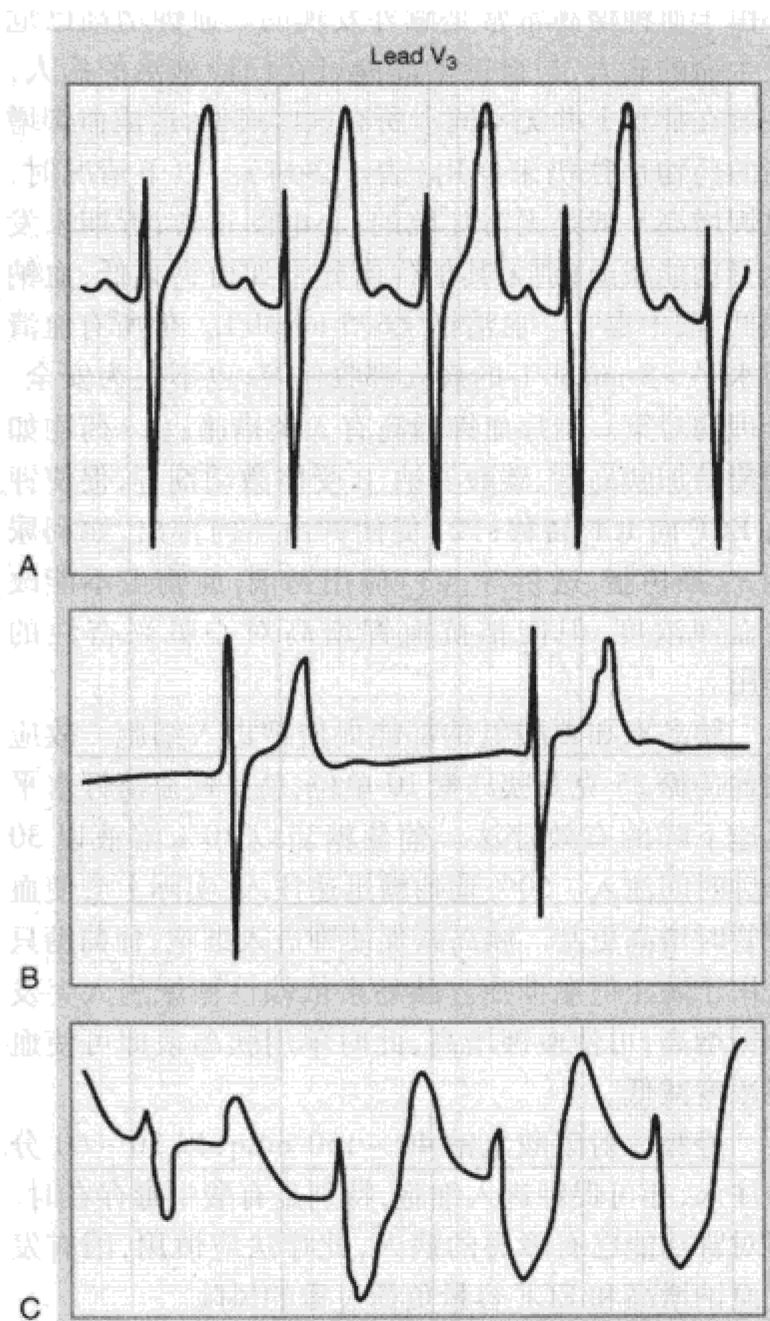


图 112-8 进行性血钾增高对心电图的影响。图中皆为 V_3 导联。A,血清 K^+ = 6.8 mEq/L;注意 T 波高耸,但尚为窦性心律。B,血清 K^+ = 8.9 mEq/L;注意 T 波高耸,P 波已消失。C,血清 K^+ >8.9 mEq/L;注意典型正弦波,P 波缺失,QRS 波明显延长,T 波高耸。

展至正弦波出现,可能很快,特别是血清钾浓度增高迅速时。因此出现 T 波高耸结合血钾增高,即应认为病情严重;如有血钾增高更晚期的心电图改变出现,应视为危及生命的内科急症,治疗刻不容缓。

治疗

矫治血钾增高,在住院情况下可以迅速完成。但要为高钾血症病人何时住院制定具体准则却很困难,部分是由于尚未针对这个问题进行过大规模研究,另

亦由于血钾增高常常是意外发现的。血钾增高已危及生命的病人，与血钾增高尚可在门诊施治的病人，一般在症状上并无不同。所有这些病例，造成血钾增高的药物往往仍未停用（表 112-14）。以下情况时，血钾增高一般是无需住院的：心电图正常；近期未发生肾功能减退；别无其他代谢异常如血钙减低、血钠减低、酸中毒等。血清钾 <6.5 mmol/L。但所有血清钾水平 >8 mmol/L 的病人都收住院，也不失为安全、合理的对策。治疗血钾增高有 3 类措施：(1)药物如葡萄糖加胰岛素、碳酸氢钠、β 受体激动剂等，促使钾由 ECF 向 ICF 转移；(2)促使钾由体内排出，如利尿剂，交换树脂，透析等；(3)应用钙剂，此物虽不能改变血钾浓度，但能拮抗血钾增高对心脏兴奋性的作用。

胰岛素和碳酸氢钠都能促使钾进入细胞。故应用葡萄糖 25 克及胰岛素 10 单位，就是使血清钾水平迅速下降的有效疗法。葡萄糖当以 10% 溶液以 30 分钟时间注入。50% 葡萄糖迅速注入，实际上会使血钾暂时增高更甚。胰岛素促使钾进入细胞，葡萄糖只是用于防止低血糖症。胰岛素依赖性糖尿病人突发血糖增高，可使血钾增高，此时单用胰岛素即可使血钾浓度减低。

静脉注射碳酸氢钠 40 ~ 150 mEq，以 30 ~ 60 分钟注入，亦可促钾进入细胞，特别是有酸中毒存在时。但对肾功能已有障碍的病人，此疗法应慎用，因有发生血钠增高和 ECF 容量负荷过重的风险。

应用特异性 $β_2$ 受体激动剂雾化吸入，亦可使钾由细胞外向细胞内转移，沙丁胺醇（albuterol）即常用于这一目的。慢性病变如慢性肾衰竭和高钾血症性周期性麻痹时的轻度血钾增高，最宜以沙丁胺醇类药物治疗。

血钾极端增高的心脏中毒时，如 P 波已消失，QRS 复合波已增宽，立即注射 10% 葡萄糖酸钙 10 ~ 30 mL，10 ~ 20 分钟注入，可能收到回生效验。此法治疗应在心电图持续监护下进行，对已接受洋地黄治疗的病人，尤须极为审慎。此时应用钙剂，可使洋地黄中毒显现，特别是同时尚用其他药以减低血钾水平时。钙剂不可加至含碳酸氢离子的静脉药液中，因可能形成不溶于水的钙盐。

钙盐能减轻血钾增高对心脏的毒性作用，是由于血清 K^+ 浓度增高可使钠通道灭活，而这些钠通道的细胞外侧是带负电荷的。二价正离子如钙，对这些负电部位的筛选是极为有效的，故可通过对这些通道细胞外液侧表面负电荷的选择，提高钠通道电压梯度，从而恢复这些通道的电压依赖性兴奋性。

以上疗法都不是使钾排出体外。应用钠环阳离子交换树脂如降钾树脂（聚苯乙烯磺酸钠）（sodium polystyrene sulfonate；Kayexalate）或服用诱导分泌性腹泻的药物，皆可促使钾由消化道排出。每克树脂含钠约 1 mEq，可交换钾约 1 mEq。这样计算不很准确，因为树脂中的钠还会与消化道中的其他阳离子（包括钙）交换。慢性血钾增高时，可以 70% 山梨醇液服用降钾树脂 20 g，每日 3 ~ 4 次。山梨醇作用为产生渗透性腹泻，促使树脂通过胃肠道。需要指出：树脂促泻对病人是较为不适的。降钾树脂亦可灌肠，通常是树脂 100 g，以 20% 山梨醇制成悬液。与非阳离子交换剂诱导的分泌性腹泻比较，单剂降钾树脂对便钾排出的作用很少，但较长期服用，处理血钾增高可能仍有裨益。但慢性肾衰竭病人长期应用降钾树脂，有发生钠负荷过重的风险。

最后，急性血液透析及腹膜透析，也可使钾排出体外。急性肾衰竭病人容量扩张和用钠可能引起充血性心力衰竭，以及大量钾不断由 ICF 向 ECF 转移的病变如烧伤、横纹肌溶解时，以此治疗尤为适宜。

A 级论证文献

❶Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. Kidney Int, 2003, 64: 632 - 640.
慢性肾病时两种袢利尿剂的双盲随机交叉试验。

❷Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med, 1999, 341: 709 - 717.
螺内酯对严重心衰病人发病率和死亡率的影响（专题研究报告）。

❸Pitt B, Remme W, Zanad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med, 2003, 348: 1309 - 1321.
选择性醛固酮阻滞剂伊普利酮对心肌梗死后左室功能失常病人的作用。

❹Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, et al, for the VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a

vasopressin receptor antagonist: A randomized double-blind multicenter trial. Gastroenterology, 2003, 124: 933 - 939.
加压素受体拮抗剂治疗肝硬化病人低钠血症的多中心协作双盲试验(专题研究报告)。
❺Wong F, Blei AT, Blendis LM, et al. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology, 2003, 37: 182 - 191.
加压素受体拮抗剂(VPA-985)矫治低钠血症的多中心随机安慰剂对照试验。

推荐阅读

容量失常

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC Jr. Revistting salt and water retention: New diuretics, aquaretics, and natriuretics. Med Clin North Am, 2000, 87: 475 - 491.
新利尿剂和利钠肽类药物的最新进展,指出它们不激活肾素-血管紧张素系统,还可使肾小球滤过率提高。
Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: From the Na-K-2Cl transporter to clinical use. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284: 111 - 121.
钠-钾-氯转运蛋白在肾袢的表达或活力改变,可能是袢利尿剂发生利尿反应的基础。
Verbalis JG. Diabetes insipidus. Rev Endocr Metab Disord, 2003, 4: 177 - 185.
有关自发性和手术后尿崩症的诊断与处理的综述。

渗透压紊乱

Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. Prim Care, 2000, 342: 1581 - 1589.
低钠血症综述。
Ayus JC, Areff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women. JAMA, 1999, 281: 2299 - 2304.
作者等对53例有慢性低钠血症性脑病症状的绝经后妇女精心设计的研究证明:高渗盐水迅速矫治,可使单纯限水治疗时的悲剧发生减少。
Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. Am J Med, 2003, 326: 25 - 30.
急性和慢性显症性低钠血症的治疗方法。
Diederich S, Franzen NF, Bahr V, et al. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: Report on 28 cases. Eur J Endocrinol, 2003, 148: 609 - 615.
报道28例由垂体功能不全合并肾上腺功能减退所致严重低钠血症。
Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatremic encephalopathy. Am J Med, 1997, 102: 67 - 77.
有关高钠和低钠血症性脑病发生机制的优秀综述。就儿童和月经期妇女中低钠血症发病率和死亡率增高一事提请人们关注。并对显症和无症状性低钠血症提出了简易治疗方案。
Han DS, Cho BS. Therapeautic approach to hyponatremia. Nephron, 2002, 92 (Suppl 1): 9 - 13.
低钠血症已获公认的治疗方法。
Harrigan MR. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Crit Care Clin 2001; 17: 125 - 138.
分析重症患者的内分泌和代谢功能失常综合征,肯定脑性失盐(CSW)的存在及其与ADH分泌失当综合征(SIADH)的明显区别。
Kahn T. Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. Medicine (Baltimore), 2003, 82: 170 - 176.
严重低钠血症过程中渗透压重建调控器与水盐潴留问题,指出有些病人可能由于渗透压重建调控失当,而在慢性低钠血症基础上,发生急性严重低钠血症。
Oh MS. Pathogenesis and diagnosis of hyponatremia. Nephron, 2002, 92 (Suppl 1): 2 - 8.
低钠血症的发生机制和诊断,指出实验室检查参数在低钠血症的诊断上,比周密体检可靠得多。
Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. Trend Endocrinol Metab, 2003, 14: 182 - 187.
脑性失盐(CSW)时肾性流失所致有效血容量减低,不同于SIADH时的血容量扩张。

钾平衡紊乱

Charytan D, Goldfarb DS. Indications for hospitalization of patients with hyperkalemia. Arch Intern Med, 2000, 160: 1605 - 1611.

有关血钾增高病人住院指征的精彩评述。

Choate KA, Kahle KT, Wilson FH, et al. WNK1, a kinase mutated in inherited hypertension with hyperkalemia, localizes to diverse Cl^--transporting epithelia. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100:663 – 668.
伴有血钾增高的遗传性高血压病人,已发现激酶 WNK1 突变,此酶位于各种有 Cl^- 转运功能的上皮,该基因可能成为调节钾平衡新的作用目标。

Cohn JN, Koewy PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: A contemporary review by the national council on potassium in clinical practice. Arch Intern Med, 2000, 160:2429 – 2436.
缺钾补偿疗法的临床工作规范,本文反映讨论临床补钾问题的全国会议上多学科专家组的共同意见。

Gheno G, Cinetto L, Savarino C, et al. Variations of serum potassium level and risk of hyperkalemia in inpatients receiving low-molecular-weight heparin. Eur J Clin Pharmacol, 2003, [Epub ahead of print].
住院病人短期低分子量肝素治疗期间血清钾水平改变和血钾增高风险。本文指出短期低分子量肝素治疗即可使血清钾水平明显增高。虽然由此发生临床事件的风险不大,但仍应考虑常规测定钾水平。

Paltiel O, Gordon L, Berg D, et al. Effect of a computerized alert on the management of hypokalemia in hospitalized patients. Arch Intern Med, 2003, 163:200 – 204.
报道一家三级医院利用电脑警示系统改善低钾血症的处理。

Perazella MA: Drug-induced hyperkalemia. Old culprits and new offenders. Am J Med, 2000, 109:307 – 314.
药物诱发的高钾血症,讨论一个旧药新问题:评述可使肾脏排钾减少的药物。

Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. Arch Intern Med, 1998, 158:26 – 32.
复习 1818 例应用 ACE 抑制剂病人,证明轻度血钾增高虽甚常见,但除非病人高龄或肾功能已明显减低,血钾严重增高亦罕有之。

(**王贤才,郭累甫** 译;曾汉英,余益吾,莫凌菲 校)



第113章
酸碱平衡紊乱

Julian L. Seifter

正常酸碱生理学

人体很多代谢和生理功能都与pH有关或对pH敏感。正常动脉pH值范围是7.38~7.42。静脉pH较酸,相差约0.05单位,这是因为有碳酸出现,即来自细胞的CO_2,由静脉输送至肺。细胞内pH低于细胞外pH,因为细胞对细胞外液来说为电负性,代谢产生的酸不断送达细胞外液,以最终排出体外。在严重病变时,动脉pH值可能降至6.8,或高达7.8。但是即使是正常健康者,亦可因剧烈运动和代谢产生乳酸,而使pH值暂时大为下降。

pH值是氢离子浓度的负对数。pH 7.40时氢离子浓度是40纳当量(nEq)/升,相对于血清钠的140毫当量(mEq)/升而言,这样的氢离子浓度是很小的。体液的氢离子浓度是与多种缓冲剂如蛋白、磷酸盐、血红蛋白等分别保持平衡的结果,但分析体内酸碱平衡,常用CO_2/碳酸氢盐系统,以及质子浓度(即pH值)对碳酸氢盐与CO_2之比的关系。Henderson-Hasselbalch公式以对数表示这种关系:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

$$pH = pK + \log[HCO_3^-]/0.03(PCO_2)$$

式中pK即解离常数(dissociation constant)为6.1,0.03是CO_2在溶液中的溶解系数(solubility factor)。(0.03)×PCO_2之积表示碳酸浓度,血浆中CO_2总量即HCO_3^-(正常约25 mM)与(0.03)×PCO_2(正常约1.2 mM)之和。注意pH是碳酸氢盐与PCO_2之比的函数,作为分子的碳酸氢盐浓度由肾调节,而PCO_2是由肺调节的。

碳酸氢盐浓度增高,不一定表示pH更偏碱性,因为pH是与HCO_3^-对PCO_2之比相关。一个常见的概念错误就是把血中碳酸氢盐浓度增高认作pH偏碱,或把HCO_3^-浓度减低认为是pH偏酸的表现。可以说明这种观念不符合实际的例证如静脉血的碳酸氢盐浓度正常即高于动脉血,但pH却低于动脉血,因为它的PCO_2也相应增高了。

与酸碱平衡(acid-base balance)有关的重大脏器系统是肺和肾。**挥发酸**(volatile acid)指所有组织通过代谢过程存在的二氧化碳,每天约达20 000 mmol,携运至肺,在此经肺泡呼吸排出体外。正常稳态PCO_2约38~42 mmHg。

非挥发酸(nonvalatile acid)指碳酸以外的各种酸,主要是蛋白代谢产生的。正常情况下的产量是每日每公斤体重1~2 mEq(H^+)。大多数含动物蛋白的膳食,非挥发酸是净正量,主要是含半胱氨酸(cysteine)和甲硫氨酸(蛋氨酸)(methionine)的含硫氨基酸;来自磷蛋白、磷脂、核苷酸(phosphonucleotides)和无机物的磷酸盐;以及赖氨酸(lysine)、精氨酸(arginine)和组氨酸(histidine)的氯化物。这些酸性终末产物向体液投放质子,可以看作是对碳酸氢盐的消耗,它对质子的排除,需要由肾得到补充。糖类和脂肪氧化最终产生的是水和CO_2而不是非挥发酸。高蛋白膳食增加代谢性酸负荷。而在病理情况下,还有其他酸在体内生成,如糖尿病时的酮酸(ketoacids),无氧代谢增加时的乳酸(lactic acid)。

大多数人特别是吃动物蛋白酸化性膳食(acid-ash diet)的人,需要排出的以净酸为主,但素食主义者也能享用总体为碱化性的膳食,说明保持正常血清HCO_3^-浓度的稳态,必须排出净碱以适应摄入情况的需要。排出酸或碱负荷,保持血清稳态的任务,是由肾承担的,使HCO_3^-浓度保持在22~28 mM的正常范围。

就钠、水和钾平衡而言,稳态(steady-state)在酸碱调节中是一个重要概念。每天产生的酸和碱,必须与排出量相等。如果CO_2产量超过肺排出的CO_2量,就会发生以PCO_2增高为特征的呼吸性酸中毒;

如果 CO_2 排出大于 CO_2 生成，将出现呼吸性碱中毒。$\dot{V}a$ 与 PCO_2 的反相关性，可用下式表示：

$$\dot{V}a = CO_2\ 排出 \div PCO_2$$

注意这种关系与清除（率）(clearance) 公式是相似的，清除 CO_2 是肺功能（肺泡通气），与 CO_2 排除率为正相关，而与 PCO_2 为反相关。这里保持稳态的原则是组织产生的 CO_2 量必须与肺排除的 CO_2 量相等，以保持 PCO_2 的稳定。引起 PCO_2 改变的原因，几乎都是由于 $\dot{V}a$ 的改变，而不是 CO_2 生成的改变。因此发生呼吸性酸中毒几乎都是由于肺或中枢神经系统（CNS）病变所致肺通气功能减低，而不是 CO_2 的生成增多。呼吸性碱中毒则是由于通气过度（hyperventilation）而不是 CO_2 的生成减少。无论哪种情况，只要 CO_2 排出率（$\dot{V}a \times PCO_2$ 之积）与 CO_2 生成再次取得平衡，就能建立新的稳态，而不再有碳酸的净潴留或丧失。

肾脏在酸碱平衡中的首要任务是对已滤出的碳酸氢盐的回收（图 113-1）。在肾小球滤过率正常（成人 180 L/d）、血清碳酸氢盐浓度 25 mEq/L 的情况下，每天滤出的 HCO_3^- 为 4500 mEq。即使只是很小份额被流失，也会发生代谢性酸中毒，因此 HCO_3^- 回收的必要性是显而易见的。

大量 HCO_3^- 是在近端肾小管回收的，回收率达

图 113-1 肾的酸化机制。详见正文。（CA = 碳酸酐酶；aldo = 醛固酮。——译者）

80% ~90%。回收是通过以下质子分泌过程进行的：近端肾小管细胞的刷状缘膜(hrush border membranes)含有一种称为Na/H交换器(旧称NHE3)的转运蛋白(transporter)。由于基侧膜(basolateral membrane)Na^+-K^+ATP酶的正常作用,使细胞Na^+保持低浓度,腔内滤过的Na^+很易进入细胞,与分泌进入管腔的H^+交换。后者即与滤出的HCO_3^-结合,很快形成H_2CO_3,再在腔内脱水形成CO_2和H_2O。此过程是在管腔碳酸酐酶(carbonic anhydrase)作用下而大为加速的。以后CO_2进入近端肾小管细胞,在此再次形成HCO_3^-,此过程也会得到细胞内碳酸酐酶的帮助。HCO_3^-经与协同转运蛋白(cotransporter)耦联,以Na与$3HCO_3^-$(NBC)重返血液,完成HCO_3^-的净回收。注意以上全过程需提供三磷酸腺苷(ATP)(线粒体)以推动Na^+/K^+泵,需要完整的NHE3和NBC以及碳酸酐酶。任何一个环节失调,都会破坏近端小管内HCO_3^-的回收,而使HCO_3^-随尿流失。在Henle袢粗支,碳酸氢盐还在继续回收,它是通过腔膜Na^+/H^+交换的类似机制进行的。

皮质集合管继续回收碳酸氢盐,回收量约占滤过负荷的5% ~10%,回收机制是:在主细胞中,Na^+由上皮Na^+通道回收,此通道是由二级主动转运推动的(由于血液方Na^+-K^+ATP酶对Na^+的ATP依赖性主动转运作用使细胞Na^+水平减低)。由于管腔电负性,有利于K^+和H^+的分泌,前者是通过K^+通道分泌的,后者则由闰细胞(intercalated cells)管腔面的H^+ ATP酶分泌,这些闰细胞都是泌酸细胞(A型闰细胞)。分泌的H^+即与管腔中残余的HCO_3^-结合,生成CO_2,引导CO_2回收,并在胞内碳酸酐酶帮助下,重新形成细胞HCO_3^-,再与HCO_3^-交换,由细胞到血液,并因Cl/HCO_3交换器作用而有Cl^-进入。这些交换器所属蛋白家族,包括红细胞、3带、Cl/HCO_3交换器。肾小管液到达这个远端部位,pH才开始降至6.0以下。

有些集合管细胞极性倒转,即分泌HCO_3^-进入管腔,交换Cl^-进入细胞,H^+ ATP酶面对细胞的血液侧(B型闰细胞)。这些细胞在有净量HCO_3^-需要排出时(如碱化性膳食)可能即很重要。细胞外HCO_3^-浓度增高,将促使这些细胞分泌HCO_3^-增多,而不是抑制近端和A型皮质集合管细胞对HCO_3^-的回收。

髓质集合管继续向管腔内液体分泌质子,此时pH已降至最低值,接近5.0。这是由于H^+ ATP酶的继续作用,以及ATP依赖性K/H交换器的外加作用,后者是胃肠中K/H ATP酶家族成员之一。

滤过的HCO_3^-被充分回收后,肾脏还要排出相当于代谢产生的净酸量。主要是以铵(NH_4^+)形式排出的,即近端肾小管由谷酰胺(glutamine)合成氨以生成铵,并把滤出的磷酸盐转化为酸性磷酸盐(可滴定酸度,titratable acidity)。



$$NH_3 + H^+ \leftrightarrow NH_4^+ \quad pK\ 9.1$$



$$HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4 \quad pK\ 6.8$$

集合管细胞继续分泌H^+,管腔内HCO_3^-浓度减低,pH下降,H^+则为尿路缓冲剂所捕获。H^+离去后细胞碱化,促使HCO_3^-形成,即可转运入血。这些HCO_3^-被认为是“新”形成的,因为它们不是滤出HCO_3^-的回收。新形成HCO_3^-量与净酸排出量相当,从而使酸碱平衡恢复正常。

肾脏可使尿pH降至5.0,故缓冲剂能捕获质子。尿中净酸排出不只是依靠尿pH的减低,还有赖于这些重要尿路缓冲剂的滴定作用。举例说,1升尿液pH 5.0时只含氢离子10^{-5}摩尔,即0.01 mmol/L。而一般人每日需要排出的氢离子是70 mmol。实际上,慢性肾衰竭时正是由于不能产生足量的铵,才会排出虽为酸性但缓冲不良的尿液,以致不能排出足够的净酸,以保持正常平衡的。

肾脏酸化尿液的机制是可以调适的,转运过程包括H^+ ATP酶、Na/H交换和Cl/HCO_3交换等处理酸碱当量的能力,都能根据实际需要而增减,肾脏的产铵机制也能进行重要调节,以适应机体酸碱平衡的需要。代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒时,回收HCO_3^-的能力增强,包括转运蛋白的表达增加,以利尿液的酸化。与此同时,氨的生成也在增加,以利酸的排出和HCO_3^-的“新生”。代谢性和呼吸性碱中毒时的情况与此相反。

酸的净产量最终必须与酸的净排出量相等。当膳食要求排酸时,尿液pH就会减低,尿中无碳酸氢盐排出。如有碱负荷,肾脏将任容滤过增多的HCO_3^-排出,尿pH可能达到8.0~8.5的极值。

碳酸酐酶在泌酸上皮中作用重要,在其他细胞中也是这样,如红细胞中,大量CO_2转化为HCO_3^-,即需此酶作用。在近端肾小管中,碳酸酐酶不但存在于细胞内,还存在于管腔刷状缘膜,在此加速碳酸脱水为CO_2,以满足该段大量回收的需要。远端肾单位需要回收的碳酸氢盐较少,管腔已无碳酸酐酶。但所有处理酸的细胞内都有此酶配置。

注意在泌酸细胞中,当质子经顶膜(apical membrane)外出时,碳酸氢盐亦经基侧膜外出,回到血液。以上过程在分泌碳酸氢盐的细胞中就是反其道而行

之。此外，质子分泌和碳酸氢盐回收机制，还因细胞类型而异。试对近端肾小管细胞中钠－氢交换与远端肾小管中质子 ATP 酶作一比较即可了然。再者，管腔中钠浓度高，近端管腔中液体相当于细胞外 Na^+ 水平，由于碳酸氢盐回收不全，pH 一般都未减至 6.8 以下。因此可由梯度产生足够能量，支持 Na^+、H^+ 交换。远端肾单位 Na^+ 浓度减低，因为在稀释节段 Na^+ 回收而水则否，腔内液体的 pH 也随着所含碳酸氢盐的清除而不断减低。在这些情况下，进一步分泌质子可能是要 ATP 酶另行支付能量的。

前已提及，氨生成是尿液排酸的关键环节，为质子提供大量缓冲剂。氨主要是在近端肾小管细胞，由线粒体谷酰胺酶（glutaminase）产生的。机体酸负荷增加以及其他酸化胞内环境的机制（血钾减低，呼吸性酸中毒等），可使氨生成增加。特别是血钾减低，像代谢性酸中毒一样，更能促使铵的排出。这对机体来说是很“划算”的，因为 NH_4^+ 可以作为阴离子排出的抗衡离子（counter-ion），保存低钾血症时弥足珍贵的钾。同样，代谢性酸中毒时，肾脏也会排出氯化物和铵，以保存 Na^+ 和 K^+。

氨可由非离子扩散方式，分泌到远端管腔液体中，在此取得质子以形成铵（NH_4^+），也可在远端小管细胞内生成铵，经 Na/NH_4 交换而分泌，即 Na/H 交换器的运作模式。铵可在 Henle 袢粗升支回收，在 Na/K/2Cl 转运蛋白上取代 K^+。髓质间液通过逆流倍增（countercurrent multiplication）机制，NH_4^+ 浓度大为增加。因此到达肾皮质的铵较少，这里灌注丰富，本来是可以进入肾静脉血的。逆流机制还使氨向集合管腔扩散，并在该处酸性液体中转化为铵。

调节是在很多层面上进行的。像血管紧张素Ⅱ和儿茶酚胺等激素，是增加 Na/H 交换，促使近端小管回收 Na^+ 的。醛固酮可使远端集合管细胞中质子 ATP 酶增多，刺激 Na^+ 回收，而使质子分泌增多。细胞外液量减低时，近端 HCO_3^- 回收增多，血钾减低和 PCO_2 增高时亦如此。这些因素也能促使远端分泌质子。

血钾增高可以通过几种机制，限制尿的酸化，这些机制如：氨合成减少；进入 Henle 袢中逆流倍增器的 NH_3 减少；以及集合管在以分泌 K^+ 为主的情况下 ATP 酶分泌 H^+ 也随之减少等。

酸碱平衡紊乱的界定

临床酸碱平衡紊乱的评估，一般是由动脉血气分析开始的。有时改做静脉血测定，代替介入性更强的动脉穿刺，此时须注意正常静脉 pH 比动脉约偏酸 0.05 pH单位，PCO_2 比动脉血约高 5～6 mmHg。除心排出量减低的情况外，以上修正是合理的。

如动脉血 pH 值低于正常，即被认为酸血症（acidemia）；pH＞正常，则被认为碱血症（alkalemia）。但这不能排除很多可使 pH 值向上或向下偏移的情况同时存在的可能。这就是所谓**酸中毒**（acidosis）和**碱中毒**（alkalosis）的情况。由于多种改变可能同时存在（如一个病人既有呕吐又有腹泻的情况即非鲜见），因此酸碱平衡紊乱未必都有 pH 值改变。一个常见的错误是：由于血清碳酸氢盐是比较常用的检测项目，于是就据此而确定酸碱平衡紊乱的存在和类型。但是即使在酸血症或碱血症时，碳酸氢盐浓度也可能是正常的；而在单纯性代谢性酸中毒或呼吸性碱中毒时，碳酸氢盐浓度也可能是减低的。同样，代谢性碱中毒和呼吸性酸中毒时，碳酸氢盐浓度也可能增高。可知碳酸氢盐浓度本身不能反映酸碱平衡紊乱的性质。

通常以氢离子浓度和缓冲对（buffer pair）碳酸氢盐和 PCO_2 来阐释酸碱平稳。CO_2、水与质子、碳酸氢盐的总体平衡情况，可用下式表示：



$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

加入 CO_2（如呼吸性酸中毒时），可使氢与碳酸氢盐浓度增加。去除 CO_2（如呼吸性碱中毒时），则可使 CO_2、质子和碳酸氢盐减少。代谢性酸中毒时，质子和碳酸氢离子外另一阴离子的投入，将使质子增多，而碳酸氢盐浓度减低。CO_2 能由肺迅速排除。以阳离子如 Na^+ 清除 HCO_3^-，也能引起代谢性酸中毒，而使质子浓度增加，HCO_3^- 浓度减低。代谢性碱中毒可能是 $NaHCO_3$ 的加入或氯化物对 H^+ 的清除而发生的，前者是使质子浓度减低，后者则使质子浓度减低而 HCO_3^- 增高。

代偿性改变

发生酸碱平衡紊乱时，初期反应是体液中各种缓冲对的介入，使紊乱程度减轻。如磷酸盐、血红蛋白和其他蛋白（包括白蛋白）质子化和非质子化浓度的改变。下一步是力求使细胞外 pH 矫正到接近正常（不是过于正常）。非挥发性酸的增或减所致代谢性紊乱，是由呼吸作出反应；而对原发性呼吸性酸（碱）中毒则是由肾作出代偿。这种代偿能达何程度，如不

参照经验获知的反映人体正常反应的数据,是难以计算的(表113-1)。注意在原发紊乱得到代偿时,HCO_3^-和PCO_2的改变方向是相同的;HCO_3^-与PCO_2之比即pH也比较接近正常。从表113-1还可看到:这些代偿需经一定时间才能发挥极致,因此酸碱平衡紊乱(特别是呼吸方面的)有急性和慢性(持续24~48小时以上)之分。

代谢性酸中毒所致酸血症时,CNS通过化学感受器刺激呼吸而使PCO_2减低。代谢性碱中毒致使碳酸氢盐浓度增高时,通气反应减低,以使PCO_2增高。临床医师应注意,不要把呼吸频率(respiratory rate)等同于通气率(ventilation rate),代谢性酸中毒时的典型Kussmaul呼吸,是一种呼吸代偿征,意在增加每分钟通气量,而不是增加呼吸次数。快速呼吸未必能使每分钟通气量增加,也未必能使PCO_2减低。

慢性呼吸性酸中毒时,在PCO_2增高的情况下,碳酸生成和排除又复相等,促使肾脏排酸增多的急性高碳酸血症刺激不复存在。但由PCO_2增高支撑的血氯减低和血清HCO_3^-增高仍然存在。呼吸性碱中毒时,主要改变是$\dot{V}a$增加所致PCO_2减低。在呼吸性碱中毒由急性向慢性过渡时,最初有助于保持比较正常的系统性pH的代偿机制,当CO_2的产生和排出趋于相等时,已不复需要。因此初期为代偿呼吸性碱中毒而发生的肾脏排酸减少停止,但血清HCO_3^-减低和Cl^-浓度增高的情况,则仍存在。

为确定酸碱平衡紊乱是单纯性(即单一紊乱及其代偿)还是复杂性的,可将预期代偿情况与血气分析参数做一比较(表113-2)。如代谢性酸中毒时,PCO_2低于单纯性紊乱的预期水平,必然还有另一情况存在,由于该情况是促使PCO_2下降的,因此肯定是一种呼吸性碱中毒。反之,代谢性酸中毒时,碳酸氢盐水平减低,如PCO_2比预期为高,则提示伴有呼吸性酸中毒。

表113-1

酸碱平衡紊乱时代偿预期程度

紊乱	预期代偿
代谢性酸中毒	12~36小时到达稳态 预期PCO_2=1.5(由HCO_3^-测定)+8±2
代谢性碱中毒	较难预测 HCO_3^-每增加1 mEq/L预计PCO_2增加0.5 mmHg
呼吸性酸中毒	
急性	PCO_2每增加10 mmHg预计HCO_3^-增加1 mEq/L
慢性,24~36小时	PCO_2每增加10 mmHg预计HCO_3^-增加3~5 mEq/L
呼吸性碱中毒	
急性	PCO_2每下降10 mmHg预计HCO_3^-下降1~2 mEq/L
慢性,24~36小时后	PCO_2每下降10 mmHg预计HCO_3^-下降5 mEq/L

表113-2

确定酸碱平衡紊乱的检验步骤

pH测定	酸血症性	碱血症性
PCO_2增高	呼吸性酸中毒	代谢性碱中毒
HCO_3增高	呼吸性酸中毒	代谢性碱中毒
PCO_2减低	代谢性酸中毒	呼吸性碱中毒
HCO_3减低	代谢性酸中毒	呼吸性碱中毒

检查预期代偿情况

符合预期:单纯性紊乱及代偿,或能抵消代谢性碱中毒和酸中毒

不符合预期:复杂紊乱但pH能提示以酸中毒或碱中毒性改变为主

如以代谢性紊乱为主,则PCO_2高于预期水平,提示伴有呼吸性酸中毒;PCO_2低于预期水平,提示伴有呼吸性碱中毒

如以呼吸性紊乱为主,则HCO_3高于预期水平,提示伴有代谢性碱中毒;HCO_3低于预期水平,提示伴有代谢性酸中毒

检查阴离子间隙

增高:无论酸血症或碱血症性改变,皆为代谢性酸中毒;碱血症提示伴有代谢性或呼吸性碱中毒

如缺口大于HCO_3的减低,考虑伴有代谢性碱中毒或呼吸性酸中毒

如缺口小于HCO_3的减低,考虑伴有无缺口性酸中毒或呼吸性碱中毒

不能认为多种酸碱平衡紊乱不会同时存在,根据周密病史,应能发现病变实况。如由呕吐或服用噻嗪类或袢利尿剂的病史,应想到低氯血症性碱中毒(hypochloremic alkalosis)。低血压性休克、脓毒症、腹泻和肾衰竭则提示代谢性酸中毒。慢性肺病史可能伴有呼吸性酸中毒,而发热、感染、卒中和急性肺病则可能伴有急性呼吸性碱中毒。重要的是通过对病史、体检和检验线索的随访,确定这些独立紊乱的存在。再者,酸碱平衡失常也应促使医生警惕可能潜含某一内在病变,而不是把它看作一个孤立的问题。

调适

除以上代偿外(代谢性紊乱常涉及肺,呼吸性紊

乱常涉及肾的排出），还须指出：肾脏对代谢性紊乱也有代偿作用，即协助调整 pH，使之趋于正常。不仅如此，经过一定时间，肾脏还可发生结构和功能性改变，以适应环境的改变。如肾外性代谢性酸中毒时，肾脏的反应是增加氨生成，以利净酸排出。糖皮质激素、血管紧张素Ⅱ和醛固酮等激素影响下的碳酸氢盐回收增多，更使净酸排出发挥到极致。实际上，在膜转运水平，代谢性酸中毒本身即可使转运蛋白数量增多，包括钠－氢交换、质子 ATP 酶等，以使碳酸氢盐回收达最大限度。碳酸氢盐回收收效有限，是由于血清水平原已减低，故其滤出也不会多，尿中已近于无。代谢性碱中毒时，肾脏可以通过增加碳酸氢盐排出的方式，调整碱血症程度。但是正像后文所将提及的，这些反应还可因细胞外容量缺失和低钾血症等因素而受到限制。

代谢性酸中毒

代谢性酸中毒（metabolic acidosis）的主要改变是血清碳酸氢盐减低。与此同时发生的反应是通气增加和 PCO_2 减低。酸中毒加剧可使肺泡通气增加。

原发性代谢性酸中毒是以尿铵和酸性磷酸盐形式出现的净酸生成（NAP）和净酸排出（NAE）失去平衡。注意下式中的相互关系，式中 Ux 表示尿中浓度，$\dot{V}$ 为尿流速率：

$$NAE = (U_{NH_4} + V) + (U_{phos}\dot{V}) - (U_{bicarb}\dot{V})$$

正常稳态情况时，净酸排出率与生成率相等。正常生成率决定于膳食。NAP 与 NAE 关系失调，即可发生代谢性酸中毒。故如 NAP 正常，则碳酸氢盐回收障碍致使碳酸氢盐排出增多，或尿中缓冲物产生不足（如肾衰竭及肾小管性酸中毒时），都可发生代谢性酸中毒。反之，NAP 过多，或肾外性碳酸氢盐大量流失，不能由 NAE 的最大限度调适性增加所补偿，也会发生平衡紊乱。内源性酸中毒包括酮症酸中毒（ketoacidosis）和乳酸中毒（lactic acidosis）。有些外源性酸中毒是摄入乙二醇和甲醇的代谢产物所致。有时也会摄入强烈的无机酸。有净酸滞留体液时，血清碳酸氢盐浓度减低。但血清 HCO_3^- 浓度保持稳定，不一定就能确保 NAP 与 NAE 相等的新稳态，因为酸滞留的持续存在，可使体内缓冲物如骨中碳酸盐陷于匮乏。肾衰竭和远端肾小管性酸中毒时就可见到这种情形。

临床表现

代谢性酸中毒的影响，决定于发生快慢和轻重。患者常感疲困，呼吸困难，劳力时尤甚。恶心呕吐亦常见。检查急性期可见呼吸深，常需动用呼吸辅助肌，但长期代谢性酸血症时，可能只有仔细观察呼吸形式，才能发现通气亢进征。代谢性酸血症还可伴有血流动力学方面的改变，血管扩张，心动过速而血压下降。酸血症对心脏能产生负性肌力效应。内在疾病和酸血症伴随的肾上腺素能和皮质类固醇活力增加的应力作用（stress），可使末梢血中白细胞增多，血糖增高。实验室检查可能见到的其他改变还有不同程度的血钾增高、血磷酸盐增高和血尿酸增高（乳酸中毒时），以及肾内 1,25（OH）维生素 D 合成减少所致血钙减低等。

病因

代谢性酸中毒常按血清阴离子间隙（anion gap）正常还是增高进行分类。血清阴离子间隙是血清钠离子浓度减氯化物与碳酸氢盐之和的净电荷差：

$$阴离子间隙 = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

正常阴离子间隙是由未被测定的阴离子电荷产生的，主要是白蛋白。酸血症时，白蛋白更多处于质子化形式，使正常间隙减低。碱血症时的 pH 影响是使白蛋白产生的间隙更为增大。每 1 g/dL 白蛋白对正常阴离子间隙的作用为 2.8 mEq/L。低白蛋白血症时阴离子间隙可能减低，未测阳离子如 IgG 骨髓瘤蛋白、钙、锂、镁的存在，则可使间隙增大。阴离子间隙增至正常约 10～12 mEq/L 水平以上时，即可认为

表 113-3

阴离子和渗透压间隙增加的病因

阴离子间隙代谢性酸中毒	渗透压间隙
尿中毒	无
乳酸中毒	不一/无
D－乳酸中毒	无
糖尿病性酮症酸中毒	无
饥饿性酮症酸中毒	无
乙醇性酮症酸中毒	如有乙醇
乙二醇	有
甲醇	有
水杨酸盐	无

有阴离子间隙性代谢性酸中毒存在。阴离子间隙反映有非氯化物的酸性阴离子存在。血清碳酸氢盐浓度减低,是由于伴随的质子。阴离子间隙增大程度有时称为**缺口δ**(gap delta),可由观察间隙与正常值12 mEq/L之差计得。血清碳酸氢盐改变亦可以此法计算,即由正常值25 mEq/L减去现有HCO_3^-。比较二值,有助于确定更复杂的酸碱平衡紊乱。阴离子间隙相对于血清HCO_3^-减低而言,大为增加,可能提示伴有代谢性碱中毒,而血清HCO_3^-减低程度更甚于阴离子间隙的增大,可能表明还有高氯血症性酸中毒或呼吸性碱中毒存在。

阴离子间隙性酸中毒的各种病因,都应注意,以下将讨论一些常见情况(表113-3)。筛检其他有机阴离子时,还可能发现其他物质,用这种方法,能发现一些罕见的代谢紊乱,如甲基丙二酸尿(methylmalonic aciduria),羟脯氨酸尿(oxoprolinuria)等。

阴离子间隙代谢性酸中毒

尿毒症性酸中毒

肾衰竭的代谢性酸中毒可能由于肾小管对碳酸氢盐的渗漏,如不能产生足够的氨以利正常代谢性酸负荷的排出,则常有酸中毒存在。很多肾衰竭病人仍能使尿液酸化,但是由于缺乏缓冲功能,净酸排出减少。肾小球滤过率(GFR) <25 mL/min时,很多有机和无机阴离子如磷酸盐、硫酸盐等滞留体内,出现阴离子间隙增大的代谢性酸中毒。但间隙大小一般仍<20 mEq/L。

肾衰竭时的系统性酸碱平衡紊乱,是由于肾脏不能排出氢,不能产生和回收碳酸氢盐。这在少尿性急性肾衰竭时表现尤为显著,分解代谢亢进如感染时更为加剧。慢性肾衰竭时代谢性酸中毒的治疗,意在保持血浆碳酸氢盐浓度和钾平衡,包括口服碳酸氢盐,液体负荷过重和血钾增高时,可用呋噻米。

内源性酸生成过多

乳酸中毒

乳酸中毒(lactic acidosis)是乳酸生成和从循环中清除的速率失去平衡而发生的。当乳酸生成超过对乳酸的利用(主要在肝)时,阴离子间隙增大,即可发生乳酸中毒。乳酸中毒的最常见原因是循环衰竭、缺氧和线粒体功能失常致使组织ATP减少(A型乳酸中毒)。其结果是无氧糖酵解(anaerobic glycolysis)和丙酮酸(pyruvate)→乳酸反应增加。其他可能病因如硫胺缺乏,低磷酸盐血症,异烟肼中毒,低血糖状态等。甲福明(二甲双胍)(metformin)可致乳酸中毒,特别是心、肝或肾脏功能失常的老年人,核苷类抗病毒药如齐多夫定(zidovudine)对线粒体的毒性作用,可致乳酸中毒和肝功能失常。线粒体功能失常还是降糖氨酸(hypoglycin)中毒表征,见于贪食未熟西非荔枝果(akee)和阿司匹林的人。

B型乳酸中毒与乳酸生成过多有关,可能是剧烈劳动和恶性损害造成的,特别是瘤负荷量巨大时,如淋巴瘤和癌症广泛转移时。乳酸中毒可能伴有肝衰竭。

乳酸是葡萄糖无氧代谢途径的终末产物,为丙酮酸在乳酸脱氢酶催化下,经以下反应产生的:



$$NADH + 丙酮酸 + H^+ \leftrightarrow 乳酸 + NAD$$

NADH/NAD之比高,有利于乳酸生成。乙醇转化为乙醛和酮酸(β-OH丁酸)转化为乙酰乙酸,都要利用NAD和产生NADH。乙醇代谢可能大量产生β-OH丁酸而致乳酸中毒。

脓毒症(sepsis)时乳酸增多,与清除不良及葡萄糖新生(gluconeogenesis)障碍有关。获得性乳酸中毒病人,乳酸水平对死亡率有预测作用。临床表现即基础病因表现加代谢性酸中毒症状。

癫痫发作亦可引起酸中毒,已经历一段无氧代谢的肌细胞释出乳酸。乳酸由肝和肾迅速代谢为碳酸氢盐,故酸中毒常在60分钟内解除,HCO_3^-则随着乳酸的代谢而增多。因此一般无需投予碳酸氢盐,以防造成超越性代谢性酸中毒,这是癫痫发作病人必须特别关注的,因为它能使发作阈限减低。此外,癫痫发作还可发生脑乳酸中毒。

$NaHCO_3$治疗乳酸中毒问题,尚有争议。反对应用的理由是可能发生高渗性、容量扩张、血流动力学情况恶化、乳酸中毒和CO_2产生增多所致细胞内酸中毒。但支持者则认为严重系统性酸中毒对心功能和血流动力学的风险更大,而细胞内酸中毒只要保持充分通气是不大可能发生的。在重症监护室(ICU)里试用$NaHCO_3$和NaCl治疗乳酸中毒,发现$NaHCO_3$可使酸血症减轻,但在血流动力学上二者无何差异。乳酸中毒的治疗目标是矫治基础病因。组织灌注和通气应尽量恢复。动脉血pH <7.1~7.2时,应考虑碳酸氢盐治疗。

肠内细菌增生的病人,可能发生定向障碍、共济失调,进食糖类后可能发生阴离子间隙代谢性酸中毒,因为细菌能产生 D-乳酸。这种哺乳类 L-乳酸的异构体,只能以特殊的 D-乳酸检测法测定。治疗为口服抗生素和适当调整膳食。

糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是指由于胰岛素缺乏和反调节激素(counter-regulatory hormones)如胰高血糖素作用下生成的酮类 β-羟丁酸和乙酰乙酸,引起血糖增高及代谢性酸中毒。胰高血糖素(glucagon)还能使肝的生酮作用增加。以上情况,最常见于1型糖尿病时。症状如恶心呕吐、食欲不振、烦渴(polydipsia)、多尿等,偶有腹痛。患者常以 Kussmaul 呼吸和容量缺失而来就医。神经症状如疲困、嗜睡、感觉抑制等。

在这种情况下,由于胰岛素缺乏,脂肪组织中脂肪分解(lipolysis)加速,游离脂酸转运入肝,肝线粒体由乙酰 CoA 产生酮体(ketone body),形成乙酰乙酸。在高 NADH/NAD 情况下,还原型 β-羟丁酸生成增多。在这种情况下,脑能利用酮酸为燃料。乙酰乙酸也能形成非酮酸丙酮(acetone)。β-羟丁酸和乙酰乙酸都能直接测定,但以硝普盐试验为基础的尿蘸条(urinary dipstick)类检测方法,如果酮体主要是 β-羟丁酸,则可能失察而对酮病程度评估不足。实际上,经过治疗由于 β-OHB 代谢为乙酰乙酸,酮试验阳性可能更为强烈。有些发生严重感染或应激状态的2型糖尿病患者,由于对立面调节激素肾上腺素和胰高血糖素增多,甚至在并未发生胰岛素完全缺乏的情况下,亦可由于脂解增强而陷于酮症酸中毒。酮酸除使阴离子间隙增加外,还使糖尿病人更易发生乳酸中毒,这是由于 NADH 增多有利于乳酸由丙酮酸的生成,乳酸脱氢酶在无胰岛素时的抑制,以及从丙氨酸生成丙酮酸的增多。值得注意的是:有些酮酸进入尿液,还有钠、钾等阳离子,造成容量缺失和钾缺失。酮酸和钠由尿流失,还可导致氯化物的相对滞留,出现混合性阴离子间隙和高氯血症性酸中毒。"$HCO_3-\delta$"将大于"阴离子间隙 δ"。肾小球滤过率高即酮酸滤过负荷大时,更易如此。通常在肾衰竭时血清阴离子间隙最大,因为细胞外液中的其他阴离子亦难清除。

饥饿时亦可发生酮症酸中毒,但一般都较轻,也不会有血糖增高。

治疗 DKA 可能引起 CNS 的酸碱平衡紊乱,造成严重后果。这些病人应用碳酸氢盐,偶可引起脑水肿,程度足以发生意识丧失甚至死亡。这种细胞内酸中毒可能与酸血症对血红蛋白氧亲和性的代偿作用清除后,对脑组织发送的氧减少有关。代谢性酸中毒时,尽管存在系统性磷酸盐缺失和由此所致 2,3-DPG 作用减低,但因为酸血症能对抗这种效果,故血红蛋白对氧的亲和性一般仍在正常范围。酸血症情况解除后,对组织输送的氧量也随之减少。

DKA 的治疗包括补充容量,应用胰岛素(必要时联用葡萄糖以防血糖减低),补充钾盐。只有在 DKA 已伴有休克或昏迷,或动脉血 pH $<7.1\sim7.2$ 时,才应考虑碳酸氢盐治疗,并应制止突击性大量输注。

治疗 DKA,脑脊液(CSF)酸碱状态亦可发生改变。即使不用碳酸氢盐,由于酸中毒矫治的通气反应和 PCO_2 的突发增高,CSF pH 也会减低。但是 DKA 时 CSF pH 减低和感觉抑制并无相关性。

乙醇性酮症酸中毒

乙醇性酮症酸中毒一般发生在豪饮之后,可能伴有撤除症状和相关的高肾上腺素能状态。

乙醇性酮症酸中毒伴有腹痛、呕吐、饥饿和容量缺失。但与 DKA 不同,患者很少发生昏迷。乙醇抑制乳酸在肝中转化为葡萄糖。血糖水平一般减低或正常,胰岛素水平常减低,胰高血糖素和皮质醇水平增高。由于儿茶酚胺反应增加,有些病人血糖增高。但就诊时血中乙醇水平可能缺如或增高。

乙醇性酮症酸中毒的病理生理,估计是由于 β-羟丁酸生成过多,其次是在激素环境改变的情况下,游离脂酸生成增多致使乙酰乙酸增多。据信 β-羟丁酸与乙酰乙酸之比的增加,是由于乙醇氧化,它使 NADH 与 NAD^+ 之比增高,有利于 β-羟丁酸的生成。乙醇对线粒体的损害,使 NADH 难以再氧化,可使比值增高更甚。

乙醇代谢性酸中毒的治疗为补充容量,应用硫胺和葡萄糖,矫治低磷酸盐血症、低钾血症和低镁血症(如有)。数小时后酸碱平衡紊乱一般都可消失。但营养不良病人治疗开始 12~24 小时后,可能出现低磷酸盐血症现象,应用葡萄糖后更为加剧。

饮酒病人渗透压间隙(osmolal gap)常增大,即指测得和计算得的血清渗透压浓度之差的扩大。

$$\text{计算渗透压}=2(Na^+)+(\text{葡萄糖 mg/dL}\div18)+(\text{BUN mg/dL}\div2.8)$$

此间隙应等于乙醇浓度分升毫克数(mg/dL)除以4.6,如非如此,应想到摄入另一醇类,如甲醇,异丙醇,

乙二醇等(表113-3)。这类人士饮用以上乙醇代用品的风险较大。阴离子间隙代谢性酸中毒和渗透压间隙的存在,是诊断摄入毒性醇类的线索。应以冰点减低技术测定血清渗透压浓度,并与计算到的渗透压浓度比较。如有可能,应直接测定乙醇、乙二醇和甲醇。服用这些其他醇类,可能伴有代谢性酸中毒。

乙二醇中毒

乙二醇(ethylene glycol)常用于防冻,并可用作工业溶剂。有甜味,偶有以此代替乙醇饮用,而在临床见到。中毒表现为严重CNS症状,包括癫痫发作和昏迷,严重代谢性酸中毒,以及心、肺、肾衰竭等。

虽然乙二醇本身的损害作用似非特大,但其代谢物则是高度毒性的,包括乙醛酸(glyoxylate)、羟乙酸盐(glycolate)、草酸(oxalic acid)、酮醛(ketoaldehydes)等。乙二醇中毒时阴离子间隙增大,是由于乙二醇代谢物所致。不带电乙二醇亦可使渗透压间隙增大。羟乙酸主要似与此症患者的代谢性酸中毒有关。酮醛代谢物抑制氧化磷酸化,似与CNS功能失常有关。Krebs循环抑制,亦可使乳酸生成增多。尿中可能见到草酸钙晶体,并可引起小管内梗阻和急性肾衰竭。患者常因肾脏排醇的渗透利尿作用而致脱水。治疗原则是补水、应用乙醇或甲吡唑(fomepizole)以竞争性抑制乙醇脱氢酶以及血透析等。

乙醇可使毒性代谢物生成减少,故已成为治疗主流,但也有血浆水平难以控制和监测意识状态的问题。近来发现甲吡唑不失为乙二醇中毒的安全有效解毒剂。

甲醇摄入

甲醇是木醇组分,汽车挡风玻璃擦洗液(windshield wiper)中亦有此物,代谢为甲醛和甲酸后,对CNS有剧毒。视乳头炎(optic papillitis)可致失明。治疗为应用(乙)醇脱氢酶的竞争性抑制剂,包括乙醇及甲吡唑,以在血中保持甲醇较高水平的同时,减少酸性阴离子的生成和阴离子间隙。增加排出可能需做血透析。

摄入异丙醇(如擦洗醇中异丙醇)中毒,不致使阴离子间隙增大,也不致发生酮症酸中毒,因其代谢物为丙酮,但测酮试验阳性,渗透压间隙亦大。

重症监护室(ICU)的病人,有时会被投予大量苯二氮䓬类药物如劳拉西泮(lorazepam),故可因稀释剂丙二醇(propylene glycol)而使渗透压间隙增大,临床出现镇静现象,不能撤离呼吸机,丙二醇代谢物乳酸水平增高。

水杨酸盐中毒

水杨酸盐中毒(salicylate intoxication)引起复杂的酸碱改变。最常见的是代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒兼而有之,但临床表现可能只限其中之一,也可能是呼吸性和代谢性酸中毒并发。水杨酸盐中毒的最常见情况是意外服用超量、治疗性超量和试图自杀。中毒征象如出血、发热、恶心呕吐、通气亢进、出汗、耳鸣等,有时多尿以后转为少尿。成人有时可见非心源性肺水肿。患者可能发生阴离子间隙代谢性酸中毒,严重者可致惊厥发作、呼吸抑制和昏迷。

水杨酸盐中毒效应与年龄有关。但有些中毒表现可见于各年龄组。首先是呼吸性碱中毒,为水杨酸盐对延髓呼吸调控中心的直接刺激作用所致。

水杨酸盐中毒的另一可见于各年龄组的特征是代谢率增加。水杨酸盐是氧化磷酸化的解耦联剂(uncoupler),可使耗氧和CO_2生成增多。但由于它对中枢化学感受器的刺激,肺泡通气增加,故不致出现CO_2增多。儿童常以代谢性酸中毒出现,成人则常表现为呼吸性碱中毒。

水杨酸盐中毒的治疗原则是矫治代谢性酸中毒,清除水杨酸盐。临床表现以代谢性酸中毒为主时,应用碳酸氢盐。碱性利尿可以促使水杨酸盐排出。严重中毒病例,还可酌用洗胃、渗透性利尿和透析等法治疗。乙酰唑胺(acetazolamide)碱化尿液的作法尚有争议,因为它可能影响组织向血液转运CO_2,理论上还可使呼吸中枢的酸中毒加剧。

阴离子间隙正常或高氯血症性酸中毒

血钾正常或增高的非肾源性高氯血症性代谢性酸中毒

加用氯盐如NaCl,KCl,$CaCl_2$,NH_4Cl,精氨酸,盐酸赖氨酸或HCl本身等,可能发生这种类型的酸中毒(表113-4)。如果输入的Cl^-量超逾肾脏从尿中排除Cl^-盐的能力,就会发生高氯血症。因此为保持电中性,血清HCO_3^-浓度就会减低,从而导致高氯血症性酸中毒,肾脏产生的NH_3则会增加,以利于HCl的排出。同时血钾也会增高,因为酸血症能促使K^+从细胞内释出,高氯血症性酸中毒促使细胞内K^+外流致使血钾增高的作用,比有机酸中毒和呼吸性酸中毒时大。血钾增高还有一项作用,即细胞内酸度对肾集合管细胞分泌K^+可能起到抑制作用。

非肾源性高氯血症性代谢性酸中毒合并低钾血症

低钾、高氯血症性酸中毒可能为体液丧失所致，体液中 Cl^- 浓度相对于 Na^+ 和 K^+ 而言是较低的（与细胞外液中 Na^+ 与 Cl^- 浓度相比）。举例来说，小肠腹泻时便中 Na^+、K^+ 和碳酸氢盐流失，结肠性腹泻时为来自细菌的有机酸阴离子，发生高氯血症性酸中毒。回肠造口处胰腺分泌物的大量流失，碳酸氢盐损失甚多。尿转流（urinary diversions）如输尿管乙状结肠吻合术和回肠袢时，肠段内氯化物吸收增多，以交换碳酸氢盐，亦可发生高氯血症性酸中毒。肾小管性酸中毒时，尿中 Na^+、K^+ 是随同 HCO_3^- 而非 Cl^- 流失，亦可使血氯增高，后文另有论述。

伴有血钾减低的肾源性高氯血症性代谢性酸中毒

近端肾小管性酸中毒（2 型）的特征是碳酸氢盐回收阈减低，故先为碳酸氢盐流失，直至血清碳酸氢盐达到新的低水平。此时滤出的碳酸氢盐减少，肾小管对滤过的负荷已能完全回收，从而建立新的稳态，尿液亦可恢复正常的酸性 pH。近端肾小管性酸中毒时，尿 pH 值常 <5.3，酸中毒不重，不会发生剧烈酸滞留，因为在新稳态情况下，酸排出已能与酸的生成取得平衡。但儿童的酸中毒可能影响生长，故须补充碳酸氢盐。需以大量 HCO_3^- 矫治酸中毒，是近端肾小管性酸中毒的特征，因如用碱，将立即由肾排出（碱性尿）。另一与碱性尿液有关的特征是由补充碳酸氢盐引起的血钾减低。

孤立性近端肾小管性酸中毒可能由于近端肾小管特异性转运蛋白突变，如 $NaHCO_3$ 协同转运蛋白突变，也可能是碳酸酐酶的遗传性缺乏。后者的影响与碳酸酐酶抑制剂（如乙酰唑胺）作用相似。

较常见的近端肾小管性酸中毒伴有近端肾小管的广泛性功能失常，即 Fanconi 综合征，尿中可有葡萄糖、磷酸盐、氨基酸和尿酸等物排出。病因包括遗传病如糖原贮存病，葡萄糖-6-磷酸酶缺乏，胱氨酸病，遗传性果糖耐受不良，Wilson 病等。成人病例应想到多发性骨髓瘤和 Sjögren 综合征。原发性甲状旁腺功能亢进时的近端肾小管性酸中毒和低磷酸盐血症是由于近端肾小管中 Na/H 交换和 Na－磷酸盐协同转运的抑制。氨基糖苷、顺铂和异环磷酰胺（ifosfamide）所致药物中毒，亦可使近端肾小管功能失常。

远端肾小管性酸中毒（Ⅰ型）一般都是较重的代谢障碍，且与近端肾小管性酸中毒不同，可能伴有尿钙增多、肾钙质沉着（nephrocalcinosis）、肾结石和骨病。

表 113-4

高氯血症性酸中毒的病因

类型	病因
肾及血钾减低	近端 RTA，2 型 远端 RTA，1 型 某些阴离子间隙性酸中毒，阴离子清除增多
肾及血钾增高	4 型 RTA，肾素及醛固酮过低症
肾正常而血钾减低	腹泻 尿转流
肾正常而血钾增高	NaCl，KCl，NH_4Cl，$CaCl_2$，ArgHCl，LysHCl

RTA＝肾小管性酸中毒；Arg＝精氨酸；Lys＝赖氨酸。

酸血症程度常较重，尿 pH 值常 >5.3。NH_4Cl 负荷试验就是由此提出的，患者在酸激发下，血浆碳酸氢盐减低。如尿 pH 仍保持在 5.3 以上，应疑为远端病变。鉴别近端与远端酸中毒，偶需做此试验。

远端肾小管性酸中毒时，由于不能产生氨，故不能充分排出净酸，而使酸滞留体内。此症必须矫治，但一般只需投予小量碳酸氢盐或枸橼酸盐，剂量参照每日酸生成量，约为 1～2 mEq/（kg·d）。远端肾小管性酸中毒常伴有血钾减低，治疗即可改善。

已有远端 H^+ ATP 酶基因突变的家族报道，引起伴有耳聋的常染色体隐性肾小管性酸中毒，Cl/HCO_3 交换器突变则与一种常染色体显性形式的远端肾小管性酸中毒相关。

远端肾小管性酸中毒还与自身免疫病如系统性红斑狼疮和 Sjögren 综合征，遗传病如镰状细胞贫血、Wilson 病、Fabry 病、肾囊肿病、遗传性椭圆形红细胞增多症（elliptocytosis）等有关。尿中钙和草酸排出增多可致远端肾小管性酸中毒，肾内可有钙质沉着。淀粉样变性（amyloidosis）可有严重酸血症及其他肾小管功能失常，包括肾源性尿崩症。肾小管间质病（tubulointerstitial disease）如回流性肾病、尿路梗阻等，可能引起肾小管性酸中毒，血钾增高或减低不一。有些药物如两性霉素 B（amphotericin B）可致低钾血症性远端肾小管性酸中毒。

伴有血钾增高的肾源性高氯血症性代谢性酸中毒

高钾、高氯血症性酸中毒（Ⅳ型）提示对尿液进行酸化的肾皮质集合管功能失常，K 分泌亦可有障碍。有些血钾增高和高氯血症性酸中毒病人，仍能将尿 pH 降至 5.5 以下，有些病人在钾平衡和尿酸化上似皆有缺陷。病因包括糖尿病性肾病时的肾素和醛固酮过低，其他肾小管间质病（常伴有某些肾功能障

碍),镰状细胞贫血,服用某些药物如β-受体阻滞剂、非类固醇抗炎药(NSAID)等。肾素和醛固酮水平减低,亦可见于容量扩增的高血压病人。环孢菌素(cyclosporin)可因 Na^+ 的回收而使远端 Cl^- 回收增多,致使分泌 K^+、H^+ 的电驱力减低。在被称为 Gordon 综合征的常染色体显性疾病时,Na^+、K^+ 回收增多导致高血压、高钾血症性酸中毒、容量扩张,而使肾素和醛固酮水平减低。远端对噻嗪敏感的 NaCl 转运蛋白活力估计是增高的。肾上腺功能不全、孤立性醛固酮减少并用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂的病例,可见高钾血症性酸中毒,肾素增高而醛固酮减低。肾集合管细胞对醛固酮不敏感,如尿路梗阻、镰状细胞贫血、淀粉样变性、系统性红斑狼疮时,预计肾素和醛固酮水平是增高的。醛固酮作用被螺内酯(spironolactone)抑制时,将发生高钾血症性酸中毒,阿米洛利(amyloride)和氨苯蝶啶(triamterene)抑制上皮 Na^+ 通道,也有此作用。假醛固酮减少症(pseudohypoaldosteronism)是由于 Na^+ 通道的灭活突变(inactivating mutations)。

血钾增高本身,亦可使代谢性酸中毒加剧,因为它能使髓间质中通过逆流倍增机制聚集的 NH_3 减少。故治疗血钾过高,不用碳酸氢盐,即可使尿酸化改善。

高氯血症性酸中毒时的尿阴离子间隙

区分肾小管性酸中毒与肾外性碳酸氢盐丧失(如腹泻)的重要方法就是注意尿的阴离子间隙。由于正常肾脏对代谢性酸中毒的反应是增加氨生成。故腹泻病人尿中应有大量 NH_4Cl,肾脏对钠、钾则予保留。尿阴离子间隙即 $(Na^+ + K^+) - Cl^-$ 应为高负性,因为 NH_4^+ 是未被测定的。这比测定尿 pH 值更好,因为在贪嗜 Na 的腹泻情况下,向远端肾单位发送的 Na^+ 减少,影响尿的酸化,pH 值不会降至极致。肾病时无论是氨生成衰竭还是钠与钾随 HCO_3^- 排出障碍,尿中阴离子间隙都是零或正。这就是远端肾小管性酸中毒的特征。

尿中如有其他未测阴离子如酮酸和乳酸,则尿的阴离子间隙虽为正,也不能证明是肾小管性酸中毒。这些情况时血清阴离子间隙都是增高的,但有时肾脏立即以钠、钾随同有机阴离子排出,也会使血清间隙的增加减少。这在 DKA 和 D-乳酸中毒时尤为突出,因为 D-乳酸不被肾小管吸收。吸胶成瘾①可致代谢性酸中毒,甲苯产物马尿酸(hippurate)增多,出现无间隙代谢性酸中毒,尿液阴离子间隙为正值。

治疗

如有可能,代谢性酸中毒的治疗应集中在基础病因的矫治,而由机体的内环境稳定机制(homeostatic mechanisms)来治理酸碱平衡紊乱。一般主张对 $pH < 7.2$ 的病人,应考虑碱剂输注治疗。最常用的是碳酸氢钠。但是迅速矫治动脉 pH 值能引起并发症,包括矛盾性 CNS 酸中毒和持续性通气过度、血钾减低和血钙减低。现已提出一些公式,帮助医生根据血清 HCO_3^- 浓度的每升毫当量数,大致估计碱缺失的毫当量数:

$$HCO_3^- 量 = (25 - [HCO_3^-]) \times wt(kg)/2$$

一般只应对缺失进行部分矫治,再以此式复核。这样计算到的缺失量也只是一种估计,尚应对其继续流失量作出考虑。

代谢性碱中毒

代谢性碱中毒(metabolic alkalosis)的主要改变是血浆碳酸氢盐浓度增高。针对系统性 pH 值增高,肺泡通气减低,意在提高 PCO_2,以减低 pH。但一般认为代谢性碱中毒时的代偿作用,不像代谢性酸中毒时那样有效。原因之一是由于通气不足也会使 PO_2 减低,而这对外周感受器为一强烈刺激,促使肺泡通气增加。影响呼吸代偿的另一机制是低钾血症时的脑细胞内酸中毒初期可因 PCO_2 的突发增高而使 CSF pH 值出现反常的向酸偏移,这与急性代谢性酸中毒时 CSF pH 值的碱性偏移是相似的。因此尽管面对促使肺泡通气减低的外周刺激,但是由于中枢化学感受器的激活和通气驱动的增加,仍可对代谢性碱中毒作出非预期性呼吸反应。慢性代谢性碱中毒时,CSF pH 可能已恢复正常值,此时呼吸动力完全来自外周化学感受器。无论病因如何,由代谢性碱中毒引起的通气反应都很不一。很多代谢性碱中毒病人的 PCO_2 水平仍保持正常,很少超过 60 mmHg。

临床表现

代谢性碱中毒对 CNS 影响深重,常伴有代谢性

---

①glue-sniffers 毒品价昂,美国社会底层出现所谓"吸胶族",所用工业胶、汽油等物,因含甲苯等物,作用于小脑和旧皮质,使人从幻觉和妄想中得到满足。

——校者

脑病。这是碱中毒本身和可使血流及氧合作用发生改变的代偿性通气不足引起的。脑血管收缩和血红蛋白对氧亲和性增高，致使脑组织缺氧。症状有神志混浊、迟钝、谵妄和昏迷等。癫痫发作阈减低，手足搐搦、感觉异常、肌痉挛及其他反映游离钙水平减低的症状皆有记述。pH > 7.55 时，一般都有神经症候出现，但血钙减低病人，pH 较低，亦可出现神经症候。其他改变如心律失常、低血压等。乳酸生成增加，反映无氧糖酵解(anaerobic glycolysis)的增多。

病因

代谢性碱中毒需有生成期和维持期，前者即有新增 HCO_3^- 进入细胞外液，后者则是对新增血清 HCO_3^- 浓度的保持，否则如肾滤过和肾小管功能正常，排出碳酸氢盐的潜能很大，就不致发生碱中毒。高碳酸氢盐浓度能被保持，一般是由于容量缺失，肾小球滤过率减低，低钾血症，或为氯化物水平减低。

先来考虑代谢性碱中毒是如何发生的。按其对氯化物的反应，代谢性碱中毒一般可分为两类(表113-5)：氯化物反应性代谢性碱中毒时，细胞外液和氯化物缺失，见于胃液流失和服用利尿剂时。血清电解质测定能提示诊断线索：碳酸氢盐增高，而血清氯化物则相应减低(低氯血症性碱中毒)。氯化物无反应性代谢性碱中毒见于细胞外液扩充的病例，如原发性醛固酮增多和低钾血症时。

氢离子进入细胞，也能引起代谢性碱中毒，如血钾减低时。

下面按容量缺失之有(氯化物反应性)、无(氯化物无反应性)，讨论肾和非肾源性代谢性碱中毒。

肾源性代谢性碱中毒并有容量缺失

肾源性代谢性碱中毒可能是尿氯排出过多所致，最常见的原因是应用抑制 Cl^- 回收甚于 Na^+ 的利尿剂，大多都是作用强烈的利尿剂，如抑制粗升支中 Na－K－2Cl协同转运蛋白的呋塞米(速尿)和布美他尼(bumetanide)，抑制远端肾小管中 Na－Cl 协同转运蛋白的噻嗪类，以及美托拉宗(metolazone)等。患者尿中 Cl^- 量都比 Na^+ 相对为多，只须与细胞外液中起点大致为 140 Na^+ 对 100 Cl^- 的浓度关系做一比较，即可看出。Cl^- 丢失致使血氯减低，血浆 HCO_3^- 则相应增加，以保持电中性。细胞外液容量缺失刺激肾素－血管紧张素－醛固酮通路，而在远端尿流率增加基础上醛固酮的增高，则可使 K^+ 排出增多和血钾减低。容积缺失和血钾减低促使近端 HCO_3^- 回收，保持碱中毒状态，而肾前性肾小球流率下降则使 HCO_3^- 滤过受限。矫治此型代谢性碱中毒，需补充 NaCl 和 KCl 溶液。只是补充盐水则不无危险，因为由此所致肾小球滤过增多和近端回收减低，将有大量碱性尿液到达对醛固酮敏感的远端部位，而使低钾血症更为加剧。

已报道几种重要(幸甚罕见)遗传综合征，尿中氯化物流失增多。Bartter 综合征为一常染色体隐性失盐状态，患者细胞外液容量缺失，尿中氯化物排出增多，引起低钾血症和低氯血症性代谢性碱中毒。血浆肾素和醛固酮继发性增多。故此综合征相当于利尿剂呋塞米对 Henle 袢粗升支的作用。与 Bartter 综合征有关的基因突变，已有 Na－K－2Cl 协同转运蛋白、K^+ 通道和参与 Henle 袢 Cl^- 转运的 Cl^- 通道等报道。由于钙是在此节段回收，因此 Bartter 综合征像呋塞米一样，也可使尿钙增多。由于 Henle 袢粗升支在尿浓缩功能中的重要作用，故有尿多现象。吲哚美辛(indomethacin)已被用于 Bartter 综合征的治疗，因其能干扰前列腺素 E_2，以促使 Na－Cl 在粗升支中更多回收。

Gittelman 综合征也像 Bartter 综合征一样，为常染色体隐性遗传病，特征为细胞外液容量缺失，尿中氯化物流失和低钾血症性代谢性碱中毒。病因是远端肾小管中对噻嗪敏感的 NaCl 协同转运蛋白的灭活性基因突变。虽不同于 Bartter 综合征，但也与噻嗪类利尿剂相似，尿浓缩功能仍有幸保存，尿钙减低，因为此节段 NaCl 回收减少的同时，钙排出亦减少。血镁减低可能也很重。

碳酸过多后碱中毒(posthypercapnic alkalosis)是慢性碳酸过多病人突发 PCO_2 减低而发生的代谢性碱中毒。这种情况常见于慢性肺病患者，因呼吸衰竭

表 113-5

代谢性碱中毒的病因

类型	病因
肾性，低氯血症性碱中毒：Cl 有反应，尿 Cl > 20	肾袢和远端肾小管利尿剂 Bartter 综合征 Gittelman 综合征 碳酸过多后
非肾性，低氯血症性碱中毒：Cl 有反应，尿 Cl < 20	呕吐/鼻胃插管抽吸 氯腹泻
肾性，细胞外液扩张性碱中毒：Cl 无反应，尿 Cl > 20	原发和继发性醛固酮增多症 Liddle 综合征
非肾性碱中毒，Cl 无反应	$NaHCO_3$，乙酸，柠檬酸，乳酸
其他病因性代谢性碱中毒	非回收性阴离子排出过多 低蛋白血症

而须紧急实施机械通气时。肾脏对慢性呼吸性酸中毒的调适,使得系统性碳酸氢盐水平增高,而当 PCO_2 迅速减低时,即可陷于急性和严重碱血症境地。这些病人通常还会采用低氯食谱或用利尿剂,当肾脏由于氯化物水平减低而继续回收碳酸氢盐时,此症即可持续存在。由此可能引起严重后果,如发生心律失常、癫痫发作、昏迷甚至死亡。为防止这种情况,PCO_2 应尽可能慢地增加,以防低氧血症,必要时补充氯化物储备。

非肾源性代谢性碱中毒并有细胞外液容量缺失

胃肠分泌物中 Cl^- 的丧失,可以引起代谢性碱中毒。这些病例细胞外液容量常减少,发生低氯血症,由于 Cl^- 的丧失非肾源性,故尿中氯化物水平减低(常 <20 mEq/L)。

这类病变中最常见的是呕吐或鼻胃插管抽吸所致胃源性碱中毒。胃液中 Cl^- 多于 Na^+,细胞外液情况与此相反。

分泌性腹泻时 Cl^- 丧失量高于 Na^+ 的情况并不罕见。感染性胃肠炎、先天性氯腹泻和绒毛腺瘤,都能引起这种综合征。不要把腹泻等同于发生代谢性酸中毒。当粪便中电解质 $[(Na^+ + K^+) - Cl^-]$ 少于 HCO_3^- 时,最可能发生的是碱中毒。

胃源性碱中毒是由 HCl 的丧失引起的。泌酸上皮向胃腔分泌质子时,即有碳酸氢盐被转运返回血液。因此,在胃源性碱中毒时,壁细胞把质子分泌到胃腔,是与碳酸氢盐的吸收联系在一起的,以在基侧膜处交换氯化物。正常分泌胃酸时,血清碳酸氢盐会稍增高,并由此逸入尿中,引起"碱潮"(alkaline tide)。呕吐是 HCl 的净失,故发生碱中毒。

最初 HCO_3^- 增多是肾小球滤出的,由于近端肾小管的回收尚未相应提高,故 HCO_3^- 得以流向远端,由尿排出。伴随的阳离子是 Na^+ 和 K^+,尿液 pH 为碱性。这个阶段肾脏似在保护机体,以防发生碱中毒,但却付出 Na^+、K^+ 流失的代价。含 HCO_3^- 的尿液中有 Na^+ 存在,与开始发生的容量缺失是不一致的。临床上尿 Cl^- 减低比尿 Na^+ 更能反映容量缺失。呕吐继续存在,细胞外容量缺失更甚,肾脏反应开始改变。肾小球滤过减少,HCO_3^- 滤出有限。容量缺失使肾素-血管紧张素Ⅱ-醛固酮系统增强,故近端容量和 HCO_3^- 回收增多。在醛固酮影响下,远端 Na^+ 回收增多,分泌更多的 H^+,增加 HCO_3^- 的回收。这些作用虽能防止肾内 Na^+ 的流失,但却是以保持代谢性碱中毒为代价取得的,HCO_3^- 排出更为困难。由于重碳酸盐尿和醛固酮过多导致低钾血症,K^+ 丧失明显。呕吐时的 K^+ 缺失,实际上是肾而不是胃肠道的流失;或者说是保持细胞外容积的机制,导致钾丧失的。低钾血症使近端 HCO_3^- 回收和远端 H^+ 分泌更为增强,其结果也是保持碱中毒。低钾血症使 K^+ 的回收增加,也许是通过集合管中 K/H ATP 酶活力增加促成的。注意此时保存 K^+ 的机制,不是以 HCO_3^- 的进一步回收为代价取得的。待呕吐或鼻胃插管抽吸停止后,新的稳态建立时,尿中 Na^+、K^+、Cl^- 含量均低,尿为酸性,因为此时 HCO_3^- 已被完全回收,最终在代谢性碱中毒的情况下出现反常的酸尿,病人可能处于容量不足、血钾减低和碱血症状态,但由于 Na^+、K^+ 和酸碱平衡的内在联系,危及生命的容量缺失、K^+ 缺失和碱血症一般不致发生。无论在临床水平还是细胞水平,Na^+、K^+ 和酸碱平衡的重合性都很明显,都有转运蛋白如 Na/H 交换、Na/H ATP 酶和 Cl/HCO_3 交换发挥作用。不仅如此,激素调节也有重合:血管紧张素Ⅱ影响 Na/H 交换,醛固酮则作用于 Na^+、K^+、H^+ 的转运。

就肾小管角度而言,胃源性碱中毒初期重碳酸盐导致 K^+ 流失和近端肾小管性酸中毒的发生也是相似的,差别只在 HCO_3^- 的来源。碱血症病人来自滤过负荷的增高,而近端肾小管性酸中毒病人则为回收成分的减少。

肾源性代谢性碱中毒并有容量扩充和高血压

引起代谢性碱中毒和容量扩充的肾脏情况,是由于 Na^+ 回收原发性增多,超过保持 Na^+ 平衡的稳态需要,而不是 Cl^- 离子的原发性流失。Na^+ 回收比例高于 Cl^-。由于 Na^+ 回收,故血浆 HCO_3^- 增加以保持电中性。血浆 Na^+ 浓度可能增加,Cl^- 平衡正常,尿中有 Cl^- 出现,但无低氯血症发生。肾中以 NH_4Cl 流失的净酸超过酸的生成,引起代谢性碱中毒,这里"新"碳酸氢盐的产生,还是由于远端肾单位通过 H^+ ATP 酶分泌质子,H^+ 在尿中再与 NH_3 结合形成 NH_4^+。

肾单位中与 Cl^- 无关的 Na^+ 独立回收部位是皮质集合管(CCD),由含上皮 Na^+ 通道并对醛固酮敏感的细胞完成。Na^+ 被 CCD 主细胞回收时,小管腔

即为电负性,从而刺激 K^+ 和 H^+ 的分泌(通过产电性 H^+ ATP 酶)。待腔内有 HCO_3^- 存留时,分泌的质子将完成 HCO_3^- 的回收。分泌的其余质子则与 NH_3、磷酸盐结合,导致净酸排出。如果远端 H^+ 分泌机制因病增强,将有更多净酸生成,产生更多的"新" HCO_3^-,回收现已扩张的细胞外液,从而发生代谢性碱中毒。增加的血浆 HCO_3^- 将被滤出,但在没有刺激促使近端 HCO_3^- 回收增多的情况下,HCO_3^- 将向远端流去,而由 H^+ 分泌增多的集合管回收。这类病例最初碱中毒很轻。但 CCD Na^+ 回收增多,也会使 K^+ 分泌增多,从而发生低钾血症。后者可使近端 HCO_3^- 回收量增多,而使向远端发送的 HCO_3^- 减少。这样远端 H^+ 分泌将高于正常,用以滴定尿缓冲物而不是完成对 HCO_3^- 的回收,因此又有"新"的 HCO_3^- 生成,碱中毒更为加剧。盐皮质激素过多综合征(hypermineralocorticoid syndrome)就是这样引起和保持碱中毒的,低钾血症在此过程中扮演重要角色。疑为醛固酮增多症的病人,给予盐负荷将发生低钾血症,因为它会使送达远端部位的 Na^+ 增多,K^+ 流失亦多。醛固酮过多病人补充钾或以醛固酮拮抗剂或阿米洛利阻断 Na^+ 回收,可使代谢性碱中毒减轻。

此型肾性碱中毒的具体病因,可按肾素与醛固酮水平分类。原发性肾素增多引起醛固酮增高的,见于一侧肾动脉狭窄、肾脏分泌肾素的肿瘤和恶性高血压。低肾素高醛固酮则是肾上腺增生或腺瘤的原发性醛固酮过多症的特征。高血压和低钾血症性碱中毒可能由于 CCD 中醛固酮受体功能增加,醛固酮水平虽未增高,亦可促使更多 Na^+ 回收。由于皮质醇也能刺激受体,皮质醇过多症和分泌皮促素(ACTH)肿瘤的病人,也能发生此症,并因容量扩张而使肾素和醛固酮受到抑制。细胞内酶 11-β OH 类固醇脱氢酶正常是在 CCD 灭活皮质醇,形成可的松(cortisone),此酶抑制,亦可使肾素水平减低,醛固酮水平减低,出现低钾血症性碱中毒。甘草(licorice)中有一种物质,服用过多时,就能产生这种作用。高血压并有低钾血症性碱中毒而肾素和醛固酮水平皆低的另一病因是 Liddle 综合征,患者因 CCD Na^+ 通道活化性突变而使 Na^+ 回收增多。

到达 CCD 腔的如为非回收性阴离子,也能发生代谢性碱中毒,但无容量扩张。硝酸盐、硫酸盐和某些抗生素(如羧苄西林)即可在 Na^+ 回收时强行分泌 K^+ 和 H^+。烧伤病人局部应用硝酸银,可能引起碱中毒。

非肾源性代谢性碱中毒并有容量扩充或正常

有时由血清电解质还不能发现血氯增高。为保持电中性,肯定会有另一阴离子缺失,或某一阳离子浓度增高。低蛋白血症性碱中毒就是伴有非氯阴离子缺失的代谢性碱中毒的实例,表现为低白蛋白血症和阴离子间隙减少。氯化物平衡正常,尿中有氯化物出现。

碱中毒可能是有非 Cl^- 有机阴离子的碱盐投入所致。口服 $NaHCO_3$ 的正常反应是尿液迅速碱化,因为 HCO_3^- 回收有一不变阈限。但是也可利用 HCO_3^- 的明显增多,达到容量扩张和碱血症的目的。这种情况更易发生在容量缺失或肾小球滤过减低的病人,因为滤过负荷低会阻止 HCO_3^- 的排出。这点在试图使病人尿液碱化时就很重要,如肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome)和肌红蛋白尿(myoglobinuria)时。肾小球滤过率低时,未必会发生这样的碱化,除非血浆碳酸氢盐浓度大为增高。乳碱综合征(milk-alkali syndrome)是肾衰竭病人摄入牛乳和钙抗酸剂发生的一种碱中毒形式,引起血钙增高和碱血症而 Cl^- 仍正常。

其他可因摄入碱盐而发生代谢性碱中毒的情况还有输注大量可代谢有机化合物如乙酸、柠檬酸、乳酸或碳酸氢盐等的钠盐。静脉高营养(hyperalimentation)时应用乙酸盐,慢性腹膜透析时应用乙酸或乳酸透析液,以及大量输血和血浆置换(plasmapharesis)时大量柠檬酸用于抗凝,都能引起此型代谢性碱中毒。

治疗

前已提及,治疗代谢性碱中毒时,要注意按其对氯化物反应之有无,作出甄别。

对氯化物反应性病人,治疗原则是增加尿中碳酸氢盐的排出。轻至中度碱中毒病人,应用 NaCl 和 KCl,即可抑制肾脏排酸,增加 HCO_3^- 的排出。除非 KCl 亦已注意补充,否则滤过和近端回收的改善,将因碳酸氢盐的排出和醛固酮作用的存在,出现 K^+ 的大量流失。而且在 K^+ 恢复正常前,碱中毒也不会完全消失。肾衰竭和呕吐病人,由于 HCO_3^- 滤过甚少,HCO_3^- 增高更甚。容量扩张和碱中毒时,如有失 K^+ 可能,可慎用乙酰唑胺。如未收效,可慎用 HCl 稀溶液。

碱血症较重并有容量扩张的病人,可能需用矿酸

(如 HCl 或盐酸精氨酸)。如无肾衰竭,乙酰唑胺可能收效,但也会使 K^+ 的流失大为增多。

氯化物无反应性病例,包括盐皮质激素过多病人。由于血钾减低和醛固酮过多,肾内氢分泌和碳酸氢盐回收增多。这些病人补钾有效,可以改变细胞内氢离子转移,增加碳酸氢盐的排出;可使醛固酮作用减低的药物如螺内酯、阿米洛利等亦可收效。

呼吸性酸中毒

呼吸性酸碱平衡紊乱对中枢神经系统(CNS)影响深重,这是由于 CNS 必须对系统性 PCO_2 的改变作出反应,并立即在血脑屏障对 CO_2 的通透性上反映出来,还要对外周氢离子浓度的改变(反映在碳酸氢盐浓度)作出反应。但是尽管有这些改变,面对明显的呼吸性酸碱平衡紊乱,CNS 仍能使 pH 值保持高度稳定。

呼吸性酸中毒(respiratory acidosis)特征是 PCO_2 原发性增高,表现为动脉 pH 减低和碳酸氢盐浓度的不同程度增高。最常见的原因是肺泡通气减低。

呼吸性酸中毒临床最常见的病因是肺功能减退,可能是肺病、呼吸肌疲劳或通气控制失常等引起的。有中枢作用的药物,卒中,感染,气道阻塞,原发性肺实质病如慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合征,以及神经肌肉病如重症肌无力、肌营养不良等,都可列入。近来对急性呼吸窘迫综合征病人临床采用"可允许碳酸过多"(permissive hypercapnia)的概念,以减轻由机械通气造成的肺损害。为使急性呼吸窘迫综合征病人的 PCO_2 水平保持正常而给予的潮气量和压力,会使肺泡膨胀过度,造成损害,甚至可能破裂。减低潮气量和压力,就可使肺损伤减轻。此举已使急性呼吸窘迫综合征病人存活率提高,癫痫持续状态(status epilepticus)病人结局改善。

但是此法治疗,亦可使 PCO_2 增高,发生有临床意义的呼吸性酸中毒。这种情况最常见于听任 PCO_2 急剧增加的病例,有些研究指出还包括颅内压增高、心排出量增多和脏器灌注增多等情况。此法治疗的危险性在于很多病人还有重要共患病,使得呼吸性酸中毒的并发症特别危险。输注碳酸氢盐以控制外周 pH 值,很多可能致死的影响都能减轻。

临床表现

呼吸性酸中毒的临床表现与酸中毒程度、持续时间和低氧血症之有无有关。此症以神经症候为主。PCO_2 急剧增高,可致神志混浊、焦虑、精神病、姿势保持不能(asterixis)、癫痫发作和肌阵挛,动脉 $PCO_2 >$ 60 mmHg 时,感觉抑制进行性加重以至昏迷(CO_2 麻醉)。碳酸过多已证明可使动脉血流量和容量增加,故碳酸过多能引起反映颅内压增高的症候,如头痛、视乳头水肿等。急性呼吸性酸中毒的其他表现还有儿茶酚胺释出的有关症候,如潮红,出汗,心肌收缩性能和心排出量增加等。

慢性碳酸过多除急性增多时的症候外,还可出现疲困、嗜睡、神志混浊等。

临床区分碳酸过多和低氧血症可能不易,因为二者常同时存在。但很多病人矫治低氧血症并不能使临床情况获得改善,这使人想到,很多症候可能是碳酸过多引起的。

病因

急性呼吸性酸中毒对 CSF pH 和脑细胞内 pH 的影响几乎都是即时性的,反映 PCO_2 跨越血脑屏障的能力。但是由 PCO_2 水平增高引起的初期酸中毒,在 CNS 中的代偿比外周组织发生更快。CSF 中碳酸氢盐浓度 1 小时内即可增高,比外周碳酸氢盐浓度发生明显改变要早。现已证明:持续性碳酸过多发生 1 日内,CSF pH 即可恢复正常,碳酸氢盐水平约35 mmol/L,而动脉 pH 仍为酸中毒性。在系统性代偿昭显前,CSF 和脑细胞 pH 都已恢复正常。

脑和 CSF 代偿急性碳酸过多的主要机制是碳酸氢盐浓度的增加。现在普遍认为,增加主要是由两种机制带来的,即**双重贡献理论**(dual contribution theory)。一是脉络丛细胞中碳酸酐酶活力增加,产生的碳酸氢盐旋被输送至 CNS。二是在 CSF 和毛细血管血流间存在正电化学梯度的情况下,据信碳酸氢盐能由血浆向 CSF 扩散。碳酸过多时,由于 CO_2 扩血管作用带来的脑血流增多,可使乳酸生成增多。同时氯化物转移进入神经元(与红细胞发生的情况相似),也可使细胞内碳酸氢盐释出,进入细胞外环境。此外,急性

呼吸性酸中毒时由谷氨酰胺-α-酮戊二酸通路产生的氨增多，也可通过铵的产生而对氢离子起到缓冲作用。

细胞内碳酸氢盐之能增加，是由于羧化反应产生CO_2，包括涉及葡萄糖代谢的反应和使谷氨酸转化为GABA的反应。再者，葡萄糖代谢中有些步骤与pH值相关，细胞内处于酸中毒状态时，可能有利于CO_2产生的步骤。

慢性碳酸过多一般见于上述某项病因所致慢性病患者，表现为对PCO_2增加、PCO_2减低和氢离子浓度增加作出的通气反应减弱。很多病人由于病变的慢性过程，肾脏可以随着病情的进展而展现充分代偿功能，以铵的形式增加氢离子的排出，产生和回收碳酸氢盐以恢复系统性pH。现知此过程需经3日显效，但发挥至极致，则需在呼吸性酸中毒发生5日后。

急性呼吸性酸中毒时，外周和中枢化学感受器协同作用，提高氢离子浓度，促使通气加速的反应。但是随着CSF pH迅速恢复正常值，通气刺激即完全依托于外周化学感受器，由它保持通气增加态势，直至肾脏代偿的完成。

治疗

慢性和急性呼吸性酸中毒的治疗都以矫治基础病因和保持适当通气为主要目的。急性呼吸性酸中毒可能很危险，应立即采取措施，解除严重低氧血症和酸血症，包括必要时插管和辅助性机械通气。

慢性呼吸性酸中毒病人可因肾脏代偿发生两种并发症。自动呼吸的病人，给氧应加关注，因为此时可能是低氧血症推动呼吸的，低氧血症如被矫治，呼吸驱动可能受到抑制。

代偿性慢性呼吸性酸中毒病人，迅速而完全矫治碳酸过多，也可使病人陷于碳酸过多后碱中毒。从慢性呼吸性酸中毒急性发作恢复的病人，应在精心监护下矫治低钾和低氯血症及血容量不足，促使肾脏充分排出碳酸氢盐。

呼吸性酸中毒病人不应考虑碳酸氢盐治疗，除非pH已<7.1而即将插管；此时可暂时应用，直至病人已有通气装置。碳酸氢盐治疗对肾衰竭病人也有作用，因为这些病人是不能发生充分代偿性酸排出的。

呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒（respiratory alkalosis）的特征是原发性PCO_2减低，表现为动脉pH值增高和血浆碳酸氢盐浓度的不同程度减低。最常见于通气亢进而不是CO_2产生不足的情况。

肺泡通气亢进（alveolar hyperventilation）导致呼吸性碱中毒，可能是多种病因造成的，包括继发于低氧血症的一些情况，如肺病、充血性心力衰竭、高原生活、贫血等。直接刺激延髓呼吸中枢也能引起通气亢进，如由焦虑或疼痛所致皮质性通气亢进，系统性情况如内毒素血症（endotoxemia）、肝硬化、水杨酸盐中毒、矫治代谢性酸中毒、体温过高和妊娠等，亦可有此情形。机械性通气也是呼吸性碱中毒的常见原因。

原发性神经疾患亦已发现能使肺泡通气亢进，病因如急性卒中、感染、外伤和肿瘤等。呼吸有两种类型：中枢性通气亢进和Cheyne-Stokes呼吸。前者与桥脑-中脑水平的损害有关，呼吸规律，频率和潮气量增加，后者则是两侧皮质和上脑桥损害病人的通气亢进与通气暂停交替出现，可能与呼吸中枢对PCO_2的敏感性增加有关。

这种机制可能导致与充血性心力衰竭有关的中枢性睡眠性呼吸暂停，气道正压呼吸可能收效。

临床表现

呼吸性碱中毒的临床表现，与病情轻重和持续时间有关，但主要还是基础病变的表现。急性碳酸减少的症状主要是碱血症所致，包括头晕、口周或肢体感觉异常、意识模糊、姿势保持不能、低血压、惊厥发作和昏迷等。症状大多是在PCO_2降至25～30 mmHg时发生的，可能与脑血流减少或游离钙减低有关（因碱中毒可使钙与蛋白的结合分数增加）。有些常见于疼痛或焦虑继发通气亢进综合征的症状，如气短和胸壁疼痛等，似与碳酸过少无关。慢性碳酸过少似无明显临床症状。

碳酸过少有强烈缩血管作用，脑血流量明显减少。临床利用这种现象，促使脑水肿病人通过呼吸亢进而减低颅内压。经过肾脏36～72小时代偿，可使

系统 pH 及脑血流恢复正常。

像呼吸性酸中毒时一样,由于血脑屏障对 CO_2 的通透性,系统性 PCO_2 减低也会使 CNS 立即受累。而且像呼吸性酸中毒一样,CSF 和细胞内 pH 最初也出现短暂反应,并与系统性 pH 增高平行。

急性碳酸过少最初可使 CSF 和脑细胞内环境的 pH 增高。但很快即可因碳酸氢盐水平的减低而抵消。急性呼吸性碱中毒时,促使碳酸氢盐水平下降的主要机制似为乳酸的产生,而 CSF 和细胞内乳酸增加的机制之一,估计是脑血管收缩和血红蛋白对氧的亲和性增高所致组织缺氧。碱中毒以其对红细胞中 2,3 - DPG 的作用,可使血红蛋白 - 氧解离曲线暂时左移,而使对脑细胞发送的氧减少。脑细胞中磷酸果糖激酶(phosphofructokinase)活力增加,也能使乳酸生成增多。需氧量增加而供氧量减少共同影响,可能造成碳酸过少性碱中毒时的临床不良结果。

以上任何病因所致慢性病变的患者,都能见到慢性呼吸性碱中毒。前已指出,CNS 对这种碱中毒的代偿,可在数小时内发生。慢性呼吸性碱中毒似无明显症状。

肾脏对持续性碳酸过少的代偿,可在 36 ~ 72 小时内完成。主要是依靠肾对氢离子排出的净减作用,而这主要是由减少铵和可滴定酸排出达成的。碳酸氢盐排出阈也会减低,故有碳酸氢盐排出。结果是系统性碳酸氢盐水平减低,动脉 pH 恢复正常值。

病因

由于呼吸性碱中毒的可能病因很多,因此它对中枢和外周化学感受器反应的影响也不尽同。中枢性化学感受器的原发刺激是呼吸性碱中毒的常见原因,如皮质性通气亢进、内毒素血症和妊娠时。这些情况下中枢和外周化学感受器发出的信号是相互对立的,而以中枢信号压倒外周输入,直至原发刺激被去除。但如原发刺激来自系统性情况,如肺病或贫血所致缺氧时,中枢和外周化学感受器最初接受的信号是相似的,即促使由外周和 CNS pH 增高所致呼吸运动减低。但 CSF pH 很快恢复正常值,此时刺激已悉由外周化学感受器发出,作用为促使通气亢进的情况减低,直至肾脏代偿的完成。

高原适应

对高原发生的呼吸反应很复杂。急性接触高原可发生由缺氧诱导的呼吸亢进。代偿至少需经数日才能收效,表现为呼吸亢进的逐渐增加。由此得到的效果是在此期间 PCO_2 不断减低,PO_2 不断增高。估计这种现象的发生,是由于外周和中枢化学感受器发出的信号相抵牾。缺氧对呼吸的刺激作用,最初是由碱中毒影响进行调节的(中枢和外周调节)。但当 CSF 中碳酸氢盐水平减低时,中枢性呼吸刺激的抑制减低,因此高原适应中呼吸逐渐增强,可能是低氧血症、碱中毒和 CSF pH 间的平衡改变引起的。一旦到达稳态,呼吸驱动就由低氧血症和碱血症对外周化学感受器的影响来决定。

治疗

呼吸性碱中毒的治疗必须着重于基础病因的调治。呼吸亢进综合征以排除法诊断,但有手足搐搦和晕厥等症状的病人,如无可使呼吸亢进的较重病因,即可以面罩重复呼吸治疗。这些病人可有低磷酸盐血症,但治疗碱中毒可使之减轻。与高山病有关的呼吸性碱中毒病人,可以乙酰唑胺预为处理,诱导代谢性酸中毒,防止 pH 的极度增高。

推荐阅读

Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, et al. Evaluation of prescribing practice: Risk of lactic acidosis with metformin therapy. Arch Intern Med, 2002, 162: 434 - 437.

讨论诊疗工作中应用甲福明发生乳酸中毒的风险。肾功能障碍和同时应用阳离子药物,是发生乳酸中毒的危险因素。

Claessens YE, Chiche JD, Mira JP, et al. Bench-to-bedside review: Severe lactic acidosis in HIV patients treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Crit Care, 2003, 7: 226 - 232.

HIV 病人以腺苷同类物反转录酶抑制剂(NRTI)治疗,能诱导线粒体障碍,引起很多不良事项,包括

显症性乳酸中毒等。

DeBacker D. Lactic acidosis. Intensive Care Med,2003,29:699 – 702.

乳酸中毒综述。

Galla JH: Metabolic alkalosis. In DuBose TD Jr, Hamm LL(eds). Acid-Base and Electrolyte Disorders: A Companion to Brenner and Rector's The Kodney. Philadelphia: Saunders,2002,pp 109 – 128.

名著《肾脏》中有关酸碱平衡和电解质紊乱的论述。

Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. Care Clin,2002,18:289 – 308.

重症监护室所见代谢性酸中毒的诊断和治疗。

Hayes JB, Seifter JL. Acid-base disorders and the CNS. In Noseworthy JH(ed): Neurological Therapeutics: Principles and Practice. London: Martin Dunitz,2003.

专著:《神经病治疗的原则和实践》中有关酸碱平衡紊乱与 CNS 的论述。

Laffey JG, Kavanagh BP. Medical progress. Hypocapnia. N Engl J Med,2002,347:43 – 53.

有关碳酸过少发生机制、诊断和治疗进展的实用综述。

Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. Crit Care,2003,7:R41 – R45.

重症监护室中病人代谢性酸中毒的常规即理化诊疗途径。由于强离子间隙与经白蛋白矫正和乳酸矫正的阴离子间隙高度相关,因此无需按照 Stewart 方法花费更多时间计算强离子缺口。

Rodriguez Soriano J: Renal tubular acidosis: The clinical entity. J Am Soc Nephrol 2002;13:2160 – 2170.

肾小管性酸中毒的实用综述。

(王贤才 译;王小磊,莫凌菲 校)

第114章

磷缺乏和低磷酸盐血症

Wadi N. Suki

磷(phosphorus)是人体所有组织必不可少的组分。它是骨的主要晶体结构羟磷灰石(hydroxyapatite)的成分,也是一切细胞膜中磷脂的成分。它还是核苷酸的组成物,参与构成DNA主链。磷又是第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)和环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)的组成物。酶类是经激酶磷酸化后被激活的。作为2,3-二磷酸甘油酸的组分,磷还促使氧由氧血红蛋白释放进入组织。在三磷酸腺苷(ATP)和磷酸肌酸中,磷储存能量;由尿排出时,则起重要的缓冲作用,以利尿内酸的排出。

正常磷代谢

一般身材的成人,约有磷700 g(22 mol)以上,全部磷中80%都在骨内,10%在横纹肌。在肌细胞和其他细胞中,以磷脂、磷蛋白和磷糖形式存在的磷酸基,是细胞内主要阴离子,浓度约为100 mmol/L(细胞水)。

细胞外液中,儿童磷浓度为4.0~7.0 mg/dL,成人为2.7~4.5 mg/dL。血液中的磷酸基,大多以游离形式出现(与蛋白结合的只有10%),离子形式有二,即二碱(HPO_4^{2-})和一碱($H_2PO_4^-$)形式,相对含量视血pH而异,pH 7.4时二者之比为4:1。因此血中磷酸盐浓度应以毫摩(成人0.9~1.5 mmol/L,儿童1.4~2.2 mmol/L)考虑,而非毫当量,因为后者是随血液pH而异的。

根据膳食组成,美国一般成人每日消耗磷800~1500 mg,主要来自乳制品和肉类。吃进的磷大多都能吸收,但除成长中儿童外,大多仍由尿排出。尿排出量又决定于肾小球滤过和肾小管回收,最终由尿排出的,只占滤出量的12%。维生素D的活性代谢物促使肠内磷吸收,甲状旁腺激素和新发现的调磷因子(phosphatonin)则抑制肾小管对磷的回收。

低磷酸盐血症

住院病人中,约2%发生中或重度低磷酸盐血症(hypophosphatemia)。

表114-1

低磷酸盐血症的分类

暂时性低磷酸盐血症(体内磷储备量正常)
- 摄入糖类
- 呼吸性碱中毒
- 骨饥饿综合征

持续性低磷酸盐血症(体内磷储备量减低)
- ***中度低磷酸盐血症***
  - 肾小管回收减少
  - 甲状旁腺功能亢进
  - 细胞外液量扩增
  - 应用碱剂
  - 糖皮质激素
  - 镁缺乏
  - Fanconi综合征
  - 家族性低磷酸盐血症性佝偻病
  - 肠吸收减少
  - 摄入减少
  - 吸收不良
  - 维生素D缺乏
  - 磷酸盐结合性抗酸剂
  - 体外流失:透析
- ***重度低磷酸盐血症***
  - 长期服用磷酸盐结合性抗酸剂
  - 胃肠道外营养
  - 营养恢复综合征
  - 重度烧伤恢复期
  - 重度呼吸性碱中毒
  - 糖尿病控制不良
  - 酒精中毒及戒酒

病因

低磷酸盐血症可能是由于磷向细胞内转移引起的,此时体内磷储备还是正常的。另一方面,如因膳食摄入不足、胃肠吸收减少或肾流失增多致使体内磷的总储量匮乏,亦可发生低磷酸盐血症(表114-1)。

低磷酸盐血症可能持久也可能是暂时性的。暂时性低磷酸盐血症可见于摄入糖类后,因为糖类需先经磷酸化(phosphorylation)才能进入体细胞;还可见于呼吸性碱中毒,这是由于胞液碱化激起细胞内糖酵解,而使磷酸化糖类增多。血清磷减低而体内总储存量并无匮乏的情况,见于甲状旁腺切除术后(骨饥饿综合征,hungry bone syndrome),磷与钙都沉积在骨内。

中度低磷酸盐血症

应用糖类和呼吸性碱中毒可致中度低磷酸盐血症(血清磷1~2.5 mg/dL)。其他也能引起中度低磷酸盐血症的情况,可分为肾性磷酸盐流失增多、肠内磷酸盐吸收减少和体外磷酸盐丧失增多(如以无磷酸盐透析液进行的血透析)等类。肾小管回收受到抑制时,肾脏对磷酸盐的流失增多,如甲状旁腺功能亢进时(第260章)、致瘤性低磷酸盐血症性骨软化(oncogenic hypophosphatemic osteomalacia)、细胞外液量扩增、应用碱剂或糖皮质激素、低镁血症和镁缺失以及肾小管缺陷如Fanconi综合征(第122章)、家族性低磷酸盐血症性佝偻病(第259章)等。肠内吸收减少可能由于摄入剧减、吸收不良、维生素D缺乏和服用磷酸盐结合性抗酸剂。中度低磷酸盐血症只会引起骨软化(osteomalacia)。

重度低磷酸盐血症

重度低磷酸盐血症(血清磷 <1 mg/dL)能引起严重系统症候,故应立即引起注意,并予矫治。最常见的原因是长期服用磷酸盐结合性抗酸剂、营养过度、营养恢复综合征和重度烧伤恢复期、重度呼吸性碱中毒、糖尿病控制不良、酒精中毒和戒酒综合征等。结合磷酸盐的药物如氧化铝/镁在肠腔与磷酸结合而干扰其吸收。消化性溃疡病人服用这类药物过多,慢

表114-2

低磷酸盐血症的临床表现

症状和体征	说明
中枢神经系统	
代谢性脑病症候	激惹、不适、共济失调、惊厥发作、昏迷
神经肌肉	
全身肌肉软弱或麻痹	呼吸功能不全,呼吸衰竭
横纹肌溶解	肌酸激酶增高,大肌肉压痛,内在低磷酸盐血症可能掩匿不显
心肌功能失常	充血性心肌病
血液	
红细胞功能失常	2,3-DPG缺失,氧血红蛋白解离曲线向左偏移,影响向组织供氧。ATP缺失使细胞内钙增加,从而造成溶血
白细胞功能失常	白细胞趋向性、吞噬和杀菌作用皆减低;易遭感染
血小板聚集失常	唇和口腔黏膜出血倾向
骨	
骨吸收、软化、维生素D1α-羟化增加	钙吸收增加,血清钙轻度增高,PTH分泌减少,肾性尿钙排出明显增多
肾	
肾小管功能失常	尿钙和尿镁增加,肾性糖尿,氨生成减少,代谢性酸中毒
肝	
暂时性高胆红素血症	
代谢	
血糖减低	

2,3-DPG=2,3-二磷酸甘油酸;ATP=三磷酸腺苷;PTH=甲状旁腺激素。

表 114-3

低磷酸盐血症的处理

情况	治疗	剂量
体内磷储备正常		
暂时性低磷酸盐血症	治疗基础病变	无需补偿磷酸盐
体内磷储备减少		
中度低磷酸盐血症	减少尿中流失,减少钠利尿现象,增加胃肠吸收,停用磷酸盐结合剂	
	如病人尚能进食	
	高磷膳食如脱脂牛奶(含磷 1mg/mL)	
	口服	
	钠盐	磷酸苏打,含磷 750mg/mL
	钾盐(如无禁忌/必要时)	中性磷,每胶囊含磷 250mg,钾 7mEq;中性磷钾,每胶囊含磷 250mg,钾 14mEq;钾磷每片含磷 150mg,钾 3.65mEq;或中性钾磷,含磷 250mg,钾 2mEq
重度低磷酸盐血症		
病人不能口服或肠道摄入,或已有器质性症候	胃肠道外给磷	磷 2.5~5 mg/kg(体重)(0.08~0.16 mmol/kg)6 小时输注,6 小时一次,直到血清磷达 2.0~2.5 mg/dL
低血钙病人,肾衰竭		剂量应比以上削减

性肾衰竭病人以这类药物防止高磷酸盐血症,皆可导致磷缺失。肠内或胃肠道外应用,如未注意补充磷酸盐,也会造成磷酸盐缺失。应用葡萄糖和氨基酸,可使尿中磷酸盐排出增多。不仅如此,葡萄糖和氨基酸进入细胞,组合到细胞内化合物中,也会消耗磷酸盐,而使体内磷储备枯竭。

重度营养不良者饲食过激,也能造成多种缺乏,包括硫胺、钾和磷酸盐。提供这些成分,一般即能防止这种情况下一度常见的严重病变。重度烧伤病人愈合时水肿液的回收和由此引起的利尿,可能是肾源性磷酸盐流失的原因。加之新组织重建时,新生成的细胞也要摄取磷酸盐,从而使体内磷储备匮乏更甚。代谢性碱中毒时,血清磷只会轻度减低,长时间激烈通气亢进和呼吸性碱中毒时则非如此,它会引起长期低磷酸盐血症。呼吸性碱中毒时,尿中磷酸盐排出极少,代谢性碱中毒时磷酸盐排出增加。控制不良的糖尿病者,糖尿及其所致渗透性利尿作用,可使尿中磷酸盐流失更甚,乙酰乙酸和 β-羟丁酸也能使尿中磷酸盐排出增多。此外,酸中毒本身也会使尿中磷酸盐流失增多。但控制不良的糖尿病患者初诊时,血清磷一般尚未减低,也许是由于磷酸盐由细胞内向细胞外区间转移所致。只有在胰岛素和静脉输液治疗开始后,低磷酸盐血症才会显露。

酗酒者的低磷酸盐血症和磷酸盐缺失,是由多种因素造成的:乙醇和镁缺乏对尿中磷酸盐排出的促进作用,膳食摄入不足,酮酸中毒等。另如呕吐、腹泻和服用磷酸盐结合性抗酸剂等,亦与此有关。

临床表现

严重低磷酸盐血症能改变细胞膜的成分和功能,造成细胞内磷酸化物如 ATP 和 2,3-二磷酸甘油酸缺失,而使细胞内钙增多(表 114-2)。这些改变的综合影响,是引起体内系统功能失常。

处理

如体内磷的总储量仍正常,即无需补充磷酸盐(表 114-3)。如磷储备已减低,即需减少尿中流失,增加消化道吸收,必要时补充磷酸盐。为恢复合物内磷储备,每日可能应输磷 1000~2000 mg,持续 2 周。任何时候进行磷酸盐补偿疗法时,皆需严密监测血清钙、镁、磷和电解质。应用磷酸盐的并发症有腹泻(口服后)、血钙减低、转移性钙化、低血压、血钾或钠增高、代谢性酸中毒等。

推荐阅读

Kumar R. New insights into phosphate homeostasis: Fibroblast growth factor and frizzled-related protein-4 are phosphaturic factors derived from tumors associated with osteomalacia. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2002, 11:547 – 553.

研究人体磷酸盐稳定机制，发现了另一类肾小管处理磷酸盐的调节物，即成纤维细胞生长因子和由伴有骨软化的肿瘤衍生的与卷发有关的蛋白 – 4。

Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia: Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. Medicine (Baltimore), 2000, 79:1 – 8.

有关重度低磷酸盐血症病理生理、临床表现和治疗的优秀综述。

Weisbord SD, Chaudhuri A, Blauth K, et al. Monoclonal gammopathy and spurious hypophosphatemia. Am J Med Sci, 2003, 325:98 – 100.

无症状病人血浆磷酸盐浓度非同寻常的减低和临床病因似甚明显的低磷酸盐血症，都可能有单克隆丙球病。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，余益吾，莫凌菲 校）

第115章

镁代谢紊乱

Wadi N. Suki

镁(magnesium)是居钾之后第二位最常见细胞内阳离子,也是居钙、钾、钠之后,人体第四位含量最丰的阳离子。作为三磷酸腺苷(ATP)反应不可或缺的成分,镁在很多酶反应和转运过程以及蛋白、DNA和RNA合成中,都有重要作用。

正常镁代谢

人体2000 mEq的镁中,大多都在骨和软组织,在细胞外液中的只占1%。血浆中镁保持在1.6~2.0 mEq/L,肠吸收(特别是小肠)和肾排出之间保持平衡。美国人一般膳食每天提供镁约250~350 mg(主要来自谷物、坚果、牛奶和绿叶蔬菜),约25~60%可被吸收。血浆镁70~80%被肾滤出(未与蛋白结合的部分),但滤出的镁(100 mg/d)排出的只有2%,其他主要在Henle袢的粗升支回收,其次是在近曲和远曲小管回收。镁摄入或肠吸收减少时,肾脏对镁的保存能力会大为提高。

镁缺失

镁缺乏常以低镁血症(hypomagnesemia)出现,但镁缺乏时血清镁水平也可能是正常的。有人报道综合医院住院病人中,约10%血镁减低,而重症监护病房中病人60%有之。

病因

肠吸收减少,或粪便中流失增多,肾性流失增多,或其他体液的流失,都能造成磷缺失(表115-1)。含镁胃肠分泌物丧失增多,如鼻胃插管抽吸,重度腹泻,肠或胆瘘等情况,都能发生镁缺失。伴有脂泻(steatorrhea)的病变,失镁尤甚,此时便中流失量可能超逾镁摄入量,因为脂酸可能与镁形成难溶性镁盐。这类病例中,发生低镁血症的可达30~40%。摄入明显减少,如蛋白-热量性营养不良(protein-calorie malnutrition),或因小肠切除或先天性代谢缺陷致使镁的吸收减少时,也会发生镁缺失。以尿量剧增为特征的病变,如肾移植后,尿路梗阻解除后,急性肾小管坏死的多尿期等情况时,肾脏失镁增多。特异性肾小管缺陷导致镁流失的情况也偶见,但以家族遗传性居多。最为人熟知的是Bartter综合征和Gitelman综合征,前者最常见于婴儿和儿童,系Henle袢粗升支缺陷所致;后者见于儿童和成人,系远曲小管缺陷所致。从低镁、低钾血症和尿钙增多即通常所称**Bartter综合征**病人中,已发现顶端Na,K,2Cl转运蛋白或钾通道,基底氯化物通道,粗升支细胞旁紧密连接蛋白(paracellular tight junction protein)即胞旁蛋白-1(paracellin-1)①等缺陷。而由低镁、低钾血症但尿钙减少即通常所谓**Gitelman综合征**病人中,则已从对噻嗪敏感的氯化钠协同转运蛋白(cotransporter)或远曲小管中$Na^{+}-K^{+}$ATP酶的γ亚单位发现缺陷。

可使镁从肾脏流失的外部因素有容量扩张,血钙增高,糖尿病酮症酸中毒等。最重要的是药物,包括抑制粗升支和远曲小管的利尿剂(如呋塞米和氢氯噻嗪)。其他可使肾镁流失增多的药物还有抗微生物药喷他米丁(pentamidine)和两性霉素B,氨基糖苷类,免疫抑制剂,环孢菌素和他克莫司(tacrolimus),溶瘤剂顺铂及其同类物卡铂(carboplatin,影响较小)。

其他失镁原因还有哺乳和皮肤烧伤的表面损失。

---

①现知钙、磷回收皆需此物。肌旁蛋白-1基因灭活性突变时,钙、磷回收减少,而钠则否,这种遗传病的特征是:尿钙增多,血中磷酸盐减低,肾内有钙质沉着。

——校者

表 115-1

血镁减低的病因

胃肠道	
丧失增多	吸收不良综合征并有脂泻 重度腹泻和催泻 肠/胆瘘
吸收减少	原发性肠性低镁血症(新生儿) 小肠切除
摄入减少	蛋白-热量性营养不良
肾	
内因性	Gitelman 综合征 Bartter 综合征 移植后多尿 梗阻后多尿 急性肾衰竭多尿期
外因性	容量扩张 血钙增高 糖尿病酮症酸中毒 利尿剂 治疗药
体液丧失	哺乳
其他	酒精中毒 甲状腺毒症 甲状旁腺切除术后(骨饥饿)

酒精中毒可使肾小管失镁,如伴有膳食摄入减少,腹泻的粪便流失,阻隔于胰床(胰腺炎时),即可发生低镁血症,因酗酒而住院的病人中,约 30% 有之。甲状腺功能亢进时镁在组织中的再分布,或甲状旁腺切除术后骨饥饿状态对骨的再分布,也会发生低镁血症,但体内镁的总储备并无缺失。

临床表现

低镁血症如有症状,即表现为软弱,食欲不振,心律失常,手足搐搦,惊厥发作等。可能出现 Chevostek 和 Trousseau 征。这些也是低钾和低钙血症的症候,它们与低镁血症常偕同发生。约 40~60% 病人有低钾血症,估计是由于远端肾单位细胞中管腔钾通道开放,钾被分泌到小管液中。正常这些通道是被 ATP 抑制的,在细胞内缺镁的情况下,ATP 作用削弱。血钙减低的主要原因有三:中度低镁血症(<1 mEq/L 或 1.2 mg/dL)时对甲状旁腺激素(PTH)的溶骨作用产生抗拒性。血镁减低更甚时,抑制 PTH 分泌,因此尽管血镁减低,PTH 水平仍低或正常,而不是增高。这些病人输镁可使 PTH 水平锐增(正常人输镁是使 PTH 减少,即与钙的作用相似)。可使血钙减低的另一原因是维生素 D 活化形式即骨化三醇(calcitriol)水平减低。

诊断和治疗

面对血镁减低的情况,就应想到可能存在镁缺失。镁排出 <30 mg 或排出分数低于滤过量的 2%(血浆镁能被滤出的只有 70~80%),即表明为肾外性流失。镁排出超逾以上数据,则为肾性流失。应以一切方法,矫治基础病因。无症状病人可由膳食治疗,或口服氧化镁、氯化镁或乳酸镁。已有症状或有低钙或低钾血症表现的病人,必须注射(肌肉或静脉注射) 50% $MgSO_4$,本品每 2 mL 可提供 1 g 或 8 mEq。推荐量为 24 小时 32~64 mEq。发生心律失常、手足搐搦或惊厥的病人,应加速给镁,可在 4~6 小时中给予总量的一半。由于血清镁浓度突然增高,会抑制肾脏对镁的回收,因此注射量中约半数将由尿排出。所以所予镁剂,应在 2~3 天中再为重复,以使体内缺失得到完全补偿。即使是原因不明性血钙或血钾减低而血镁并未减低的病人,也应试为注射镁剂。但急性心肌梗死病人应用镁剂,已由大量临床试验证明无何效益。

血镁增高

由于血清镁浓度增高能有效抑制粗升支中镁回收,因此高镁血症(hypermagnesemia)几乎只见于肾功能障碍、大量镁剂口服(Epson 盐即泻盐或硫酸镁)、静注(如治疗先兆子痫)或直肠灌入(硫酸镁灌肠)等情况。肾功能障碍病人,应禁用含镁抗酸剂或泻剂。轻度血镁增高,见于另外一些病变,如甲状腺功能减退,肾上腺功能不全,肢端肥大症,肿瘤溶解综合征,家族性尿钙减少性高钙血症。

临床表现

血镁增高至4 mEq/L水平时,即有症状出现,深腱反应开始抑制,血镁增至6 mEq/L时,深腱反射消失。10~15 mEq/L时,出现麻醉、呼吸肌麻痹、血压下降、心传导缺陷。实验室检查除血镁增高外,还可发现血钙减低。

治疗

拮抗高镁血症的神经肌肉毒性,可静脉注射氯化钙或葡萄糖酸钙,剂量为元素钙100~200 mg。肾功能良好者,静脉输注生理盐水及袢利尿剂,加速肾脏排镁。危重病人(特别是肾功能障碍者)最有效的治疗是以无镁透析液进行血透。

推荐阅读

Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. J Am Soc Nephrol, 2000, 11: 1937 - 1947.
肾脏处理镁的遗传性障碍。近年来这方面研究进展甚多,本文是本领域的权威评述。
Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. Crit Care Clin, 2001, 17: 155 - 173.
讨论危重情况下的镁缺乏问题。
Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord, 2003, 4: 195 - 206.
高镁和低镁血症的实用综述。

(王贵才 译;王小磊,莫凌菲 校)

第 116 章

急性肾衰竭

William E. Mitch

急性肾衰竭(acute renal failure)是指在数小时至数日中发生的肾功能破坏。遗憾的是,对急性肾衰竭(ARF)还没有一个获得公认的“说法”,而这是在论文评估和临床试验时必须考虑到的。有人以血清肌酐(creatinine)浓度超过基线 50% 或 >0.5 mg/dL 为依据。而有些人则界定为需做透析。还可以**急性肾小管坏死**的术语来阐释 ARF,即使并无肾小管坏死的病理诊断存在。

肾衰竭的很多严重问题都是由于病人不能在水与矿质的摄入和排出上取得平衡,以及代谢副产物(主要来自蛋白质)聚积体内引起尿毒症的有关症状。急性肾衰竭(acute renal failure;ARF)的严重并发症如肺水肿、血钾增高、酸中毒、高磷酸盐血症、食欲不振、恶心呕吐及其他尿毒症状,无不来自这两方面的功能缺陷。并发症的轻重则决定于肾功能丧失程度,以及意在保持摄入与排出零平衡的治疗上收效如何。相对于慢性肾衰竭(第 117 章)来说,ARF 结果都更严重,因为 ARF 病人没有机会动员适应机制,减轻水和电解质紊乱及废物聚积造成的后果。

问题的性质

约 2% ~5% 住院病人都有一定程度 ARF,一般都是其他疾病和手术的并发症;在心肺转流术后的发病率上升为 4% ~15%。ARF 有多严重? 相关死亡率为 35% ~65%,主要决定于引起或伴有 ARF 的其他疾病和它们的并发症。虽然透析治疗已很普遍,但只有产科病人的 ARF 死亡率锐降至约 1.2%。死亡率何以居高不下? 此中原委虽未尽悉,但实不能只是归咎于肾功能的丧失,因为透析是能代替肾脏排泄功能的。ARF 的相关疾病(如脓毒症)特别是分解代谢亢进(hypercatabolism)程度肯定是重要因素,老年病人以及肾损害较重和基础病变严重(如感染、癌症)的患者,死亡率较高。

诊断的系统步骤

阐明肾脏功能急性下降的病因至关紧要,因为有些病变是可治的(表 116-1)。诊断工作应系统推进,还须记取:ARF 病人的**两肾功能**都有障碍(除非病人最初就只一肾保有功能)。强调这点是因为:只有一肾或已为肾移植捐赠一肾的人,是很少或没有肾功能减退临床症候的。

ARF 的系统诊断步骤,见表 116-2。ARF 检查应有序推进,先将 ARF 归入 3 大病因之一:肾前性梗阻,肾后性梗阻,肾脏本身损害。了解各种病因的病理生理,有助于诊断。关键是要仔细检查尿沉渣,鉴认肾脏本身损害引起的肾细胞改变。为此首先是收集尿标本,检查肾功能。其次要作膀胱插管以排除尿道或膀胱的梗阻性损害(先留尿样,是为了防止插管引起尿道及膀胱损伤问题,如发生血尿等)。

肾前性急性肾衰竭

住院病人 ARF 常与肾小球滤过率(GFR)减低,而肾小管细胞功能仍为正常,肾灌注减少,致使水与矿质聚积(即正平衡)有关。肾功能减退而肾无组织学损害的病因,称为“肾前性”或“肾前性氮质血症”(pre-renal azotemia)(氮质血症是指含氮废物的聚集)。肾前性氮质血症病因不一(表 116-1)。重要的是由于 GFR 减低,肌酐和尿素清除减少,故血清肌酐和尿素氮(SUN)水平增高。病理生理决定于未受损害的肾小管功能,后者回收滤出的矿质、离子和水,故尿流率减低,能被肾小管回收的尿素及其他含氮产物

表 116-1

急性肾衰竭的病因

原发病	临床例证
肾前性	
容量不足	出血,皮肤流失(烧伤,出汗),胃肠流失(呕吐,腹泻),肾流失(利尿剂,糖尿),血管外滞留(腹膜炎,烧伤)
无效动脉容量	充血性心力衰竭,心律失常,脓毒症,过敏反应,肝衰竭
动脉闭塞	两侧动脉血栓栓塞症,孤肾血栓栓塞症,主动脉或肾动脉瘤
肾后性	
输尿管梗阻	双侧性或孤肾(结石,肿瘤,血块,腹膜后纤维化,医源性)
尿道梗阻	前列腺炎,血块,结石,肿瘤,异物
静脉闭塞	双侧性或孤肾(肾静脉血栓形成,肿瘤,医源性)
肾内/固有性	
血管	血管炎,微血管病,恶性高血压,血管加压药,子痫,高黏状态,血钙增高,碘造影剂
肾小球	急性肾小球肾炎
肾小管损伤	
缺血	严重低血压,肾移植后,血管加压药,微血管缩窄,脓毒症
内源性蛋白	血红蛋白尿,肌红蛋白尿,轻链骨髓瘤
肾小管内晶体	尿酸,草酸,磺胺药,匹啶
小管间质炎症	药物、感染或放射所致间质性肾炎
肾毒素	抗生素(氨基糖苷类,头孢噻啶,两性霉素 B);金属(汞,铋,铀,砷,银,镉,铁,锑);溶剂(四氯化碳,乙二醇四氯乙烯);碘造影剂;抗肿瘤药(博来霉素,顺铂)

清除减少。重要的是:由于肾脏并无组织学损害,因此肾前性 ARF 是有可能恢复的。只要肾灌注得以恢复,肾前性 ARF 即很少会发展到肾本身遭受损害的地步。保护肾脏免遭损害的是自身调节作用(autoregulation),它可使肾脏在体循环血压降至 70 ~ 80 mmHg 的情况下,仍能保持肾血流。自体调节虽有赖于肾小球前小动脉舒张,但其确切机制仍有争议。

用来阐述肾前性 ARF 发生机制的术语"无效动脉容量"(ineffetive arterial volume)尤其令人困惑,因为虽然实际上这些病人的细胞外液容量几乎都是扩增的,但作出的反应显然还在扩增细胞外液容量。具体说来,在心或肝衰竭类病变时患者常有水肿、腹水,说明细胞外液容量是扩增的,因此继续扩增对内在的基础病变是起不到矫治作用的。"无效肾灌注"(ineffective kidney perfusion)的术语更好,因为肾脏做出的反应好像是处于细胞外液容量仍然不足:肾小球滤过减低,而肾小管仍在积极回收已滤出的离子和矿质,致使细胞外液容量扩张。由于具有无效动脉容量的病人,肾脏并无组织病理学损害迹象,因此必然是由激素或生理因素引起的改变,但对表 116-1 所载病变,还没有发现有何共同机制,能对它们的表现作出解释。可以证明这些肾脏功能仍属正常的证据是:因肝衰竭而陷于终末 ARF 病人,如将其肾脏移植给慢性尿毒症病人,仍能正常发挥功能。这种情况下肾脏组织学损害虽很罕见,但有些肾前性病变是能发展为肾脏组织学损害的(如脓毒症,过敏反应)。两侧肾动脉闭塞,栓子来自心脏或主动脉内粥样硬化块(atheroma)(特别是难度很大的手术操作后),亦可引起肾前性 ARF。此时由于肾血流突然性剧减,即可使肾因缺血而发生组织学损害。

确定肾前性病变,关键是尿沉渣检查。由于肾小管无组织学损害,故尿中无红细胞、炎症细胞和颗粒管型。虽然严格意义上的肾前性 ARF 不包括有肾小

表 116-2

急性肾衰竭病因诊断步骤

1. 病史:临床情况,用药史
2. 体检:检查血流动力学状况,皮疹,系统性疾病症候
3. 尿液分析加沉渣镜检
4. 血与尿液的化学分析:血清碳酸氢盐、钾、尿酸、钙、磷、尿渗透压、尿和血清尿素、肌酐、钠
5. 膀胱插管
6. 液体 - 利尿剂激发
7. 放射线检查除外梗阻
   超声
   CT 扫描
   逆行性肾盂造影
8. 肾活检

表 116-3

急性肾衰竭的尿指数

实验项目	肾前性	急性肾衰竭
尿渗透压浓度(mOsm/kg H_2O)	>500	<350
尿钠(mEq/L)	<20	>40
尿/血浆肌酐比	>40	<20
钠排出分数*	<1	>1

$$*钠排出分数=\frac{尿[Na]/血清[Na]}{尿[肌酐]/血清[肌酐]}\times 100$$

管损害的病人,但已有肾病存在的患者,可因心衰而使肾功能减低,从而作出"慢性肾衰竭急性发作"(acute-on-chronic renal failure)的诊断。

还可从其他方面,揭示肾前性 ARF 的存在。一是尿素氮(BUN)与血清肌酐之比;正常成人和无并发症 CRF 病人约为 10:1,比例>10:1,即可能有肾前性 ARF。此时由于肾小管功能尚无障碍,故 BUN 大为增高(相对于血清肌酐而言)。表 116-1 所载病变时,由于对滤过的钠和水的回收增加,故小管液中尿素浓度增高。形成尿素回收的浓度梯度,故清除减少。水的回收使尿流减少,故尿流量减少与尿素清除减少有相关性(图 116-1)。重要的是必须注意:BUN 与血清肌酐之比增高,也可见于其他情况,包括消化道出血和肾功能障碍病人膳食中蛋白摄入过多时(注意 CRF 病人像正常成人一样,二者之比一般也是 10:1)。因此发现 BUN 与血清肌酐之比增高,还不能据此确诊肾前性 ARF,而是应积极追查可使此比值增高的其他病因。

另一提示肾前性 ARF 的线索是"尿指数"(urine indices),即尿渗透压浓度(osmolality),尿中钠浓度和尿的排出分数(表 116-4)。肾前性氮质血症的病理

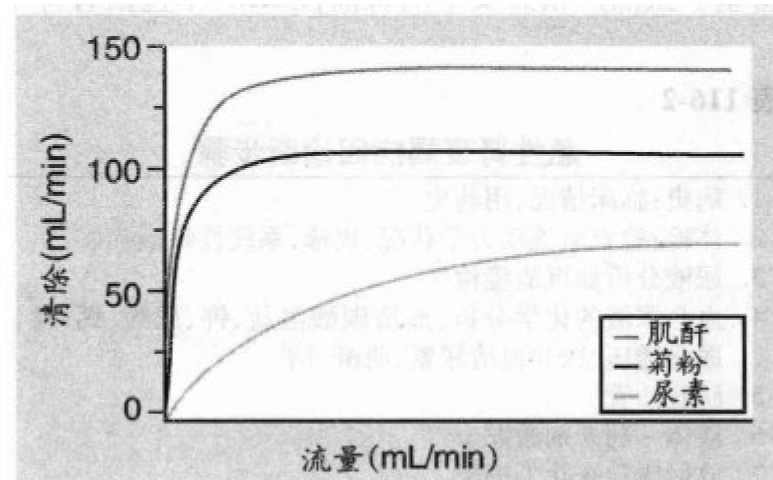


图 116-1 尿流量与肾脏清除肌酐、菊粉(肾小球滤过率)和尿素关系。尿流量在很大范围内的波动,对肌酐和菊粉的清除都不会发生改变,但对尿素的清除则可因尿流量的减少而减低。

生理是肾灌注减少,血浆肾素、醛固酮和抗利尿激素等物水平增高,肾小管对水分与离子的回收增强。尿液浓缩,含钠量甚小。后者现已改进为以功能性肾组织量来校正排钠量,即滤过钠的排出分数(FE_{Na})。由于肾小管功能完好,故 FE_{Na} 低(<1%)(表 116-3)。但是像 BUN 与血清肌酐之比一样,也不能根据 FE_{Na} 减低诊断肾前性 ARF,因为心衰和肾损害及中毒性肾损害(如放射对比介质)后,FE_{Na} 亦可减低。

肾后性梗阻

双侧性输尿管梗阻的病因有:血块、结石、乳头坏死(如糖尿病性和止痛剂性肾病);肿瘤性两侧输尿管封闭(如腹膜后淋巴瘤);累及两侧输尿管和尿道的医原性因素等。梗阻性肾病(obstructive nephropathy)时,尿流可能迅速减少或终止,但这种情况实不常见,因为(1)如只一肾梗阻,另肾仍能代偿所失功能;(2)即使孤肾梗阻(或两肾同时梗阻),滤过仍可继续进行,亦可因肾小管压增高,克服梗阻而使尿流增加。

肾后性 ARF 的病因见表 116-1。住院病人如插导尿管,应经常注意检查导尿管,是否安置正确、通畅。梗阻如肾前性 ARF 病变时,尿沉渣并无改变,除非同时尚有感染而有脓尿及细菌存在。由于梗阻并无特征性表现,因此一切 ARF 病人都应做超声检查以除外梗阻(第 121 章)

肾内组织学损害

各种急性血管炎和肾小球肾炎皆属此类,另如硬皮病、恶性高血压、子痫和微血管病等,亦应列入此类。

表 116-4

肾脏本身损害时钠排出分数<1%的情况

肾内血管剧烈收缩
肝病
充血性心力衰竭
应用去甲肾上腺素
严重烧伤,脓毒症
非类固醇抗炎药(NSAID)
急性双侧性输尿管梗阻
碘造影剂
血管炎症
急性肾小球肾炎
急性血管炎
肾移植排异反应

血管损害可致梗死(infarction)和肾小球缺血性损害。肾小球炎症(即急性肾小球肾炎,第119章)亦可因肾小球血流锐减、功能减低而发生ARF。缺血性肾小球损害可由于输注α-肾上腺素能激动剂(如去甲肾上腺素)、应用非类固醇抗炎药(NSAID)或碘造影剂(已因血容量不足而使肾血管收缩更易发生)。

任何时候发生肾小球损害,都会反映在临床征象和尿液检查上。临床肾功能改变包括BUN/肌酐之比增高、尿液浓缩而钠、钾含量极少(这是因为肾小管损害相对为轻)。因此这些病变时即使伴有肾损害,也会使 FE_{Na} 减低。尿中可有蛋白,一般皆有血尿,典型病例还能见到红细胞管型(red cell casts)。蛋白尿和血尿的发生,是由于肾小球基膜屏障功能的丧失。有趣的是,尿中红细胞可能形态不整或呈锯齿状,这是因为红细胞膜已受损伤,通过发炎的肾小球毛细血管时已失去血红蛋白。

管型(casts)是肾袢升支细胞分泌的Tamm-Horsfall蛋白聚集(加上受累肾小球滤出的蛋白)构成的。正常人经常都在分泌Tamm-Horsf all蛋白,但在肾前性氮质血症和尿流减低同时存在的情况下,Tamm-Horsfall蛋白才会在肾小管腔成型而以透明管型排出。因此正常人也可在尿流量低时产生透明管型(hyaline casts),但不表明病变,因为它们不是肾脏组织学损害的产物。如因较小动脉、小动脉及毛细血管的血管炎(第119章,第124章)或肾小球肾炎所致缺血性肾小球损害,经肾小球滤出的红细胞被困于Tamm-Horsfall蛋白集合体中,即可形成红细胞管型,当肾小管液流量增加,即可冲刷而下,进入尿液。显然,这些管型表明肾脏已有组织学损害发生。

损害肾小管细胞的病变,也能引起ARF。这是临床最常见的一种ARF,常被称为**急性肾小管坏死**(acute tubular necrosis)。临床上由于尿流量剧减,故有含肾小管细胞的管型形成。这些肾小管细胞管型虽也能排出,但更常见的情况则是由于肾内血流很不稳定,不能把这些管型“冲刷”下来,而是仍然滞留在肾内。经过一定时候,管型中的细胞释出的酶,使细胞部分降解为“粗颗粒管型”(coarsely granular casts)(图116-2)。当这些管型在尿中出现时,常大而呈淡褐色,诊断亦可成立。但如粗颗粒管型长期滞留在肾小管,细胞碎片还会继续降解,并形成细颗粒管型。最后,如ATN时损伤严重,尿中将有红细胞和炎症细胞出现。

脓毒症或手术时可因血压过低而使肾小管发生缺血性损伤(老人尤甚),导致肾小管细胞损害,如缺

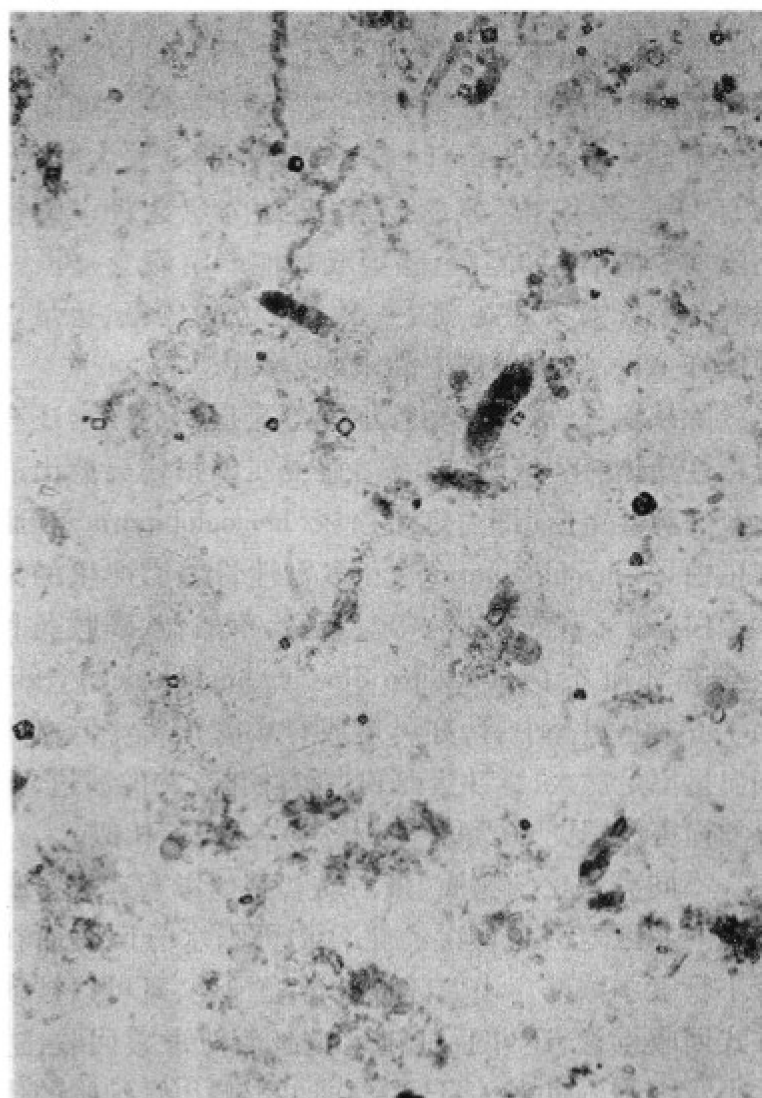


图116-2 脓毒症所致肾脏本身急性衰竭患者的尿沉渣。可见大小不同、色素有粗有细的颗粒性管型。较大细胞可能是肾小管细胞,晶体是滑石,来自检查者所戴保护性手套。

血甚重,甚至可使肾皮质发生不可逆性坏死。肾袢细胞似对缺血性损害特别易感,因为此处血流量甚低,而细胞对三磷酸腺苷(ATP)的需求又很高,如未被满足就会发生坏死。其他可能引起缺血性损害的病因还有血管强烈收缩(如去甲肾上腺素作用)和脓毒症。ATN动物模型提示急性肾小管坏死时的肾小管细胞损害,不只是由于三磷酸腺苷不足,还与氧化过程中活性氧(reactive oxygen)代谢物或“自由基”(free radicals)释出过多有关。自由基意味着它们能直接损害细胞膜。黏附分子如选择蛋白(selectins)和整合蛋白(integrins)表达增多,促使白细胞浸润,可使自由基损害更为加剧。

值得注意的是,由于心脏病或手术期间有过低血压情况的人数很多,而发生急性肾小管坏死的不算很多。也许是肾脏自身调节的保护作用。也可以这样解释,即肾小管细胞确已受到损害,但未发生有临床意义的改变,因为储备量足以取得水与矿质平衡,而

把废物排出体外(即血清肌酐水平未增高)。还有一种可能,即血量不足和低血压本身,都不足以造成肾损害,除非同时还有一种以上血管活性物质(如内皮缩血管肽-1,endothelin-1)释出,使肾血流大为减低。需有"第二损伤物"概念,与普遍认为急性肾小管损伤除对易感者(如高龄、感染或其他严重病变)外,一般并无临床意义的观点是一致的。众说纷纭,也足以说明在 ATN 病理生理上尚未取得共识。

除缺血外,可使肾小管细胞遭受损伤的因素还有肾毒性药物、化学药品以及溶血或肌肉损伤后滤出的大量内源性蛋白(即血红蛋白尿〈hemoglobinuria〉和肌红蛋白尿〈myoglobinuria〉)和多发性骨髓瘤产生的某些蛋白(即 κ 和 γ 轻链)等。尿酸、草酸盐、磺胺药和盐酸非那吡啶(phenazopyridine hydrochloride, Pyridium)晶体阻塞肾小管,亦可造成肾小管损害。低血压和血量不足病人,毒性蛋白和内源性化合物的滤过,对肾的损害作用更为严重。临床表现与 ATN 相似。

不同类型化学物质、蛋白质和其他毒素造成肾脏损害的原因之一是肾毒性化合物可因水分回收而在肾小管液中浓缩。由此建立的浓度梯度,既可以被动方式回收毒素,还可通过转运机制而使毒素回收,进入小管细胞。毒素一旦回收,即可影响小管细胞的代谢功能,最终使之坏死。外源性肾毒性药物有重金属(如铅)、某些抗生素(如氨基糖苷类、头孢噻啶、两性霉素)和化疗药物(如顺铂)等。一般说来,只有药物的血浆水平很高时才会发生肾毒性(药物排出障碍者,大剂量甚至"常用量"亦可产生毒性)。血药水平增高能促使毒素滤出并最终促其回收。但有些药物联合应用时,较小剂量亦可损害肾小管(如氨基糖苷与某些头孢噻吩类药物或顺铂加氨基糖苷),也许是由于这些药物对肾小管细胞的代谢有协同作用。低血压或血量不足病人和其他病因所致肾功能障碍病人,更易发生肾损害。像放射线造影剂对糖尿病性肾病、系统性红斑狼疮和多发性骨髓瘤病人更易造成肾损害。

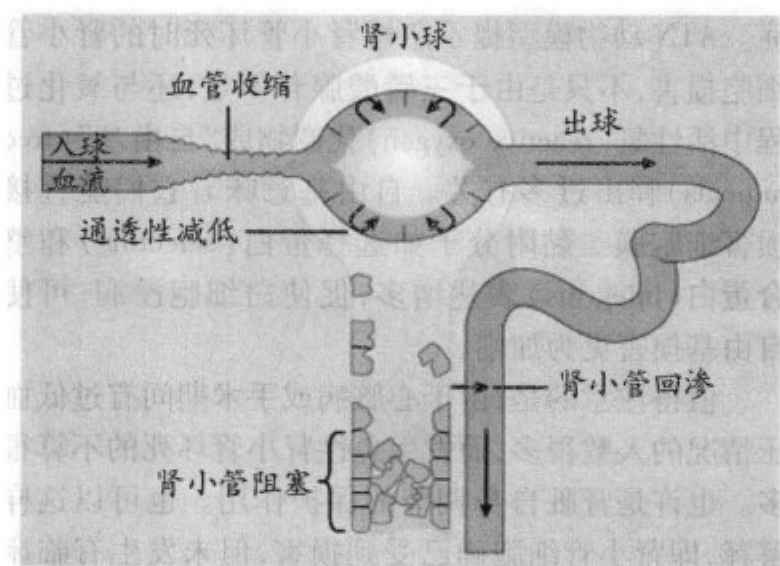


图 116-3 急性肾衰竭病人尿少的可能机制。

间质性肾炎(interstitial nephritis)也属肾内损害类。由于免疫或变应性损害所致 ARF 时,肾间质有炎症细胞(淋巴、单核及嗜酸性粒细胞等)。如临床所见提示过敏反应(如甲氧西林〈methicillin〉或别嘌呤醇〈allopurinol〉治疗后出现皮疹及 ARF)或肾感染,则可能有急性间质性肾炎。后者的尿沉渣改变可与图 116-2 所见相似,但更常见的则是尿中出现大量多形核白细胞特别是嗜酸性粒细胞。疑为急性间质性肾炎病例,有人主张尿沉渣应以 Hansel 染色而非 Wright 染色,以利嗜酸性粒细胞的检查。

临床表现

ARF 发生后,影响肾功能的 4 项因素(图 116-3)是:血管收缩,肾小球通透性减低,肾小管梗阻,滤液回渗。临床恢复迹象,可能要经数日至数周(平均 10~14日)才会出现。

ARF 最常见的问题是钠与水分正平衡所致体重增加与浮肿。肾脏疼痛则不常见(除非是急性肾盂肾炎、尿路结石及肿瘤所致)。血清肌酐和尿素氮虽不断增加,但二者之比仍保持在 10:1,除非有肾前性 ARF 或有消化道出血、分解代谢亢进及蛋白摄入过多(或静脉高营养中输注氨基酸)等情况。如肾功能稳定,尿液分析及 24 小时留尿即可洞悉。肾前类病变时,尿中应无炎症细胞、红细胞及管型(表 116-5)。24 小时尿则是用于测定尿素和肌酐清除率(表 116-5)。尿素与肌酐清除比应在 0.6 左右,肾前类病变<0.3。24 小时尿素氮排出也用于 SUN 何以增高的检查。如尿素氮排出大于氮摄入,多出的氮必然来自胃肠出血或分解代谢亢进。总之,如果肾前性 ARF 只是由排除其他病因建立的,则如 SUN 与血清肌酐比增高,即应注意追索其他病因。

据认为,ARF 时血清肌酐应以每日约1.0~2.0 mg/dL 速率增高。如增长更快,则被认为肌红蛋白尿性 ARF。接受这样的原则实不明智,因为每天 1.0~2.0 mg/dL增长是从有不同程度肾损害的越南战争病人中得来的。实际上血清肌酐的增长决定于肌酐清除和生成两方面。如肾衰竭稳定(即体重和血清肌酐已较稳定),则 24 小时肌酐生成率可由尿中肌酐排出率估计,并与病人年龄和性别的平均值进

表 116-5

急性肾衰竭的诊断线索

原发病	尿液分析	临床所见
肾前性		
容量不足	透明管型,无红/白细胞,FE_{Na}低	体重迅速减低,直立性低血压
无效动脉容量	透明管型,无红/白细胞,FE_{Na}低	体重增加,水肿,血压正常或减低
动脉闭塞	透明管型,红细胞少至很多	偶有胁腹或下背痛
肾后性		
输尿管阻塞	晶体及红细胞,感染时有白细胞	胁腹痛并向腹股沟处放散
尿道	红细胞、白细胞	尿道痛
静脉闭塞	蛋白尿,血尿	偶有胁腹痛
肾性		
血管	颗粒管型,蛋白尿,红、白细胞	提示血管炎,高血压的系统性疾病
肾小球	红细胞管型,颗粒管型,红细胞,白细胞,蛋白尿	系统性疾病,高血压
肾小管	颗粒管型,肾小管细胞,红、白细胞	低血压,脓毒症

FE_{Na} = 钠排出分数。

行比较:男子每公斤标准体重的肌酐生成率为28 - (0.2×年龄),女子为23.8 - (0.17×年龄)。由此即可求得血清肌酐最高速率为肌酐生成率除以全身总水量[(0.6×标准体重)+水肿水量]。血清肌酐增长如超逾此值,就可能有肌红蛋白尿。

ARF 的临床问题是肾脏对钾和氢离子排出障碍所致血钾增高和代谢性酸中毒。如未注意保持钠、水平衡,ARF 病人饮水过多或以5%葡萄糖形式静脉输液过多,血钾可能减低,而钠摄入过多则可致浮肿。数日后常发生高磷酸盐、高钙、高尿酸血症和贫血;横纹肌溶解和溶血病人发生更快。有些从肌红蛋白尿性 ARF 恢复的病人血钙增高,而任何病因所致血钙增高皆可引起 ARF,因为血钙增高能直接抑制肾功能。最后,废物未排出聚集体内引起的尿毒症综合征(uremic syndrome)几可累及所有脏器,出现进行性食欲不振、恶心呕吐、神经激惹、反射亢进、扑翼样震颤、惊厥发作以致昏迷等。凝血功能障碍则可致淤斑和胃出血。

治疗

ARF 的治疗包括矫治可逆性病因、预防更多损伤、持续和恢复期的代谢支持以及对少尿和无尿肾衰期的处治等(表 116-6)。

矫治可逆病因

一切 ARF 病人皆须禁用影响肾灌注和对肾有直接毒性的药物,造影剂亦不可用。现用所有药物,皆应按肾衰竭用药准则,调整剂量;还要注意监测血浆药物水平,因为用药准则提出的只是平均剂量。对肾前性低容量、低血压病人,应停用降压药、输血(出血或贫血者)或以生理盐水扩增细胞外容量,以恢复血压。长期高血压的高龄病人,血压 100/70 mmHg 实际上对他们是不能保持 GFR 的。如怀疑血浆容量是否适当,可以生理盐水(250~500 mL)静脉注射做一激发试验。但水肿和腹水病人不可输注盐水,因为这些病人的肾灌注不足是由于肾内血管收缩,不是输液所能矫治的。而且水肿和腹水的存在即表明钠为正平衡,输注盐水只能使水肿和腹水更为加重。尿路梗阻病人应请泌尿科会诊,注意保持液体的零平衡。

不是所有肾脏本身损害的 ARF 病人尿量都少,即使肾清除功能减低亦非皆有少尿。何以会发生非少尿性 ARF,此中机制仍未明了,可能是反映一种较轻形式的肾小管损害,这些病人无需更快恢复肾功能。要努力把少尿性 ARF 转变为非少尿性,因为非

表 116-6

急性肾衰竭的治疗原则

一般	不用可使肾血流减少的药物(如 NSAID)和肾毒性药物(如造影剂)
肾前性	恢复血压和血管容量
肾后性	尿路检查
肾性	预防低血压,力争使少尿性肾衰竭转为非少尿性;如有水肿,试用呋噻米 80~100 mg;如无水肿,可试以生理盐水 250~500 mL 静脉注射

NSAID = 非类固醇抗炎药。

少尿病人更易达到液体平衡。如 FE_{Na} 低亦无水肿（表116-4），可试用盐水 500 mL 加呋塞米（速尿）40～80 mg 静脉注射，可使少尿转为非少尿状态，有些病例甚至可以防止肾小管损害的发展。浮肿病人亦可试用呋塞米 80～100 mg，争取由少尿转变为非少尿性肾衰竭。如尿量确已增至 20～30 mL/h 以上，则可以呋塞米取得液体平衡。小量输注多巴胺[（dopamine，1～3 μg/（kg・min）]亦常应用，本品可使肾血管舒张，但它不能促使肾功能恢复，还可能引起心律失常。如在启用多巴胺及呋塞米后数小时，尿流即见增高，则可继续用药。否则即应停药，以免发生并发症。

一般性支持疗法

无并发症病人不应留置导尿管，即使是意识迟钝的少尿病人，无菌操作下间歇导尿一般亦可解决问题，以减少感染风险。所有病人保持液体平衡至关紧要。评估液体平衡的最简便而又最准确的方法是每日强迫性测定体重一次，记录液体出入量麻烦得多，也不够准确。病人所需大致液体摄入量是 500 mL（水或茶等）加此前 24 小时中尿量。发热病人可酌为增加，以不使体重增加为度。

ARF 病人的钠、钾、氯摄入只限膳食，不再另给。如体重增加，即应限钠，但只要血清钠浓度正常，水即无需限制。但如血清钠水平减低，水亦应限制。膳食中蛋白量应限为每日每公斤体重 0.8 g，但如分解代谢亢进，每日应给热量（糖加脂类）35 kcal/kg。不能进食的病人，应静脉输注必需氨基酸和葡萄糖。但按此治疗，液体入量亦大，可能需做透析。

除每日测定体重外，尚需追查血压（卧位和立位）、血清电解质、肌酐、SUN 和血细胞比容。血钾增高 >6 mEq/L 即可能发生严重后果，可服用聚苯乙烯磺酸钠交换树脂（降钾树脂）（sodium polystyrene sulfonate exchange resin）20～30 g，山梨醇溶液配伍，以利钾的排出。如有 QRS 波群增宽及房室脱节（atrioventricular dissociation）等心电图改变出现，应立即静脉注射葡萄糖酸钙或氯化钙，这是矫治心脏传导异常的最快方法。葡萄糖和胰岛素[普通胰岛素 0.5 U/（kg・h）加 20% 葡萄糖 3 mL/（kg・h）]或高渗碳酸氢钠（用于乳酸中毒病人）可使血清钾浓度在 30～60 分钟内减低。但以上方法处理，无一能使过多的钾排出体外，故一般仍需透析（血钾增高问题详见第 112 章）。

遗憾的是积极血透析疗法并未使 ARF 和分解代谢病患者预后改善。[1]但血透析对 ARF 的某些并发症仍极重要。降钾树脂治疗无效和有心电图改变的低钾血症，应考虑血透析。注意血透析都要经过数小时，才能有效减低血清钾，因此用来矫治高钾血症的急性效应肯定是不能收到充分效果的。不能以碳酸氢钠治疗的严重代谢性酸中毒，亦需血透析；另如肺水肿、进行性氮质血症（尿素氮浓度 >100 mg/dL）、脑病、惊厥发作、出血、心包炎、尿毒性肠病（uremic enteropathy）等，亦需血透析。腹膜透析（peritoneal dialysis）可能最适于严重心衰的治疗，因可避免血透析时血容量和血组分的迅速转移。但如病人需迅速清除钾和废物，腹膜透析也不适用。腹膜透析还有一优点，即无需抗凝。

恢复肾功能

肾前性病因所致 ARF，如内在基础病变得以治疗，即可能恢复。肾后型梗阻性 ARF 在梗阻解除后，肾功能亦可望稳定或大为改善。肾内型固有 ARF 则结局不一。肾小球肾炎和血管炎免疫抑制治疗可能收效，肾功能亦可完全恢复。缺血或毒素所致肾小管损伤常为可逆性，非少尿型比少尿型病人肾功能似更易恢复到接近正常的水平。虽然从第 2 周起，肾功能一般即有重大进步，但轻微肾功能缺陷则可能在急性肾小管损伤后持续存在数月至数年。

预防

应尽一切努力预防 ARF。应用碘造影剂和手术前，应先静脉注射生理盐水，这对肾功能不良和手术中应阻断肾血流（如修复腹主动脉瘤）病人，尤为重要。应用顺铂及其他肾毒药物时，亦应静注盐水。治疗白血病及大型肿瘤时，别嘌呤醇预处理可使尿酸生成减少。肾病患者不应给予非类固醇抗炎药（NSAID），ARF 病人亦不可用肾毒性抗生素，或予严密监护。

A 级论证文献

❶Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. Kidney Int 2001;60:1154 - 1163.
持续和间歇性透析治疗急性肾衰竭的临床随机对比试验。

推荐阅读

Avasthi G, Sandhu JS, Mohindra K. Acute renal failure in medical and surgical intensive care units—a one year prospective study, Ren Fail, 2003, 25:105 - 113.
内科和外科重症监护病房所见急性肾衰竭的为期1年的前瞻性研究,死亡率为62%。

De Vriese AS. Prevention and treatment of acute renal failure in sepsis. J Am Soc Nephrol, 2003, 14:792 - 805.
脓毒症时急性肾衰竭的预防和治疗(综述)。

Druml W. Nutritional support in acute renal failure. In Mitch WE, Klahr S (eds). Handbook of Nutrition and the Kidney. Philadelphia: JB Lippincott, 2002, pp191 - 273.
《营养与肾脏手册》中有关急性肾衰竭时营养支持的论述。复习急性肾衰竭时影响营养治疗的代谢改变,提出保持适度营养的治疗准则。

Prakash J, Sen D, Kumar NS, et al. Acute renal failure due to intrinsic renal diseases: Review of 1122 cases. Ren Fail, 2003, 25:225 - 233.
印度所见肾脏本身疾病所致急性肾衰竭1122例分析。80%皆为急性肾小管坏死所致,其余大多为感染后肾小球肾炎、急性间质性肾炎、肾皮质坏死等所致。

Sheridan AM, Bonventre JV. Cell biology and molecular mechanisms of injury in ischemic acute renal failure. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2000, 9:427 - 434.
缺血性急性肾衰竭的细胞生物学和分子损害机制。肾脏对实验性损伤的复杂细胞反应涉及代谢缺陷和诱导信号传送途径导致细胞的编程死亡。

Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. JAMA, 2003, 289:747 - 751.
急性肾衰竭综述,重点讨论症状,诊断,治疗和预防,死亡率20% ~70%。

(**王贤才, 郭聚甫** 译; 曾汉英, 游亚东, 莫凌菲 校)

第 117 章
慢性肾衰竭

Robert G. Luke

定义和流行病学

慢性肾衰竭(chronic renal failure;CRF)与肾小球滤过率(GFR)下降有关,为一进行性病变,特征为肾脏不能保持蛋白代谢产物(如尿素)于正常低水平,不能保持正常血压和血细胞比容以及钠、钾、水与酸碱平衡。临床是通过测定血清肌酐与尿素氮(BUN)以及尿液分析来监测肾功能的。成人血清肌酐一旦达到约 3 mg/dL,而其肾病发生机制中无可逆因素,就很可能发展为终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD),经历时间则很不一,少则数年,多则 20 ~ 25 年。在适当治疗下,病情进展可以大为减慢甚至停止发展。●在工业化国家,除非有禁忌证存在(如另一脏器系统已有不可逆性终末病变),或病人无此意愿,几乎所有 CRF 病人以后都会接受肾补偿治疗(renal replacement therapy,RRT)。这些治疗方式(透析及移植)另于本书第 118 章中讨论。

内科医生应把 CRF 与 RRT 看作同一疾病过程的延续。慢性血透析只相当于正常肾功能的 10% ~ 15%,因此使肾脏本身功能尽可能长地保持在此水平以上,对病人比血透析要好,进展缓慢的肾病,特别是老年病人,则可避免血透析。现在进入 RRT 的病人,平均年龄为 63 岁,而接受 RRT 病人的主要死亡原因则在心血管系统。进行性肾病患者,包括(但不只限于)糖尿病患者,都应作"血管病"(vasculopaths)看待,认真追索和治疗心血管危险因素。CRF 治疗早期,即应开始有关危险因素如高血压、高血脂、高同型半胱氨酸尿(hyperhomocystinuria)的矫治,以减少远期发病率和死亡率。血清肌酐水平增高(1.5 ~ 3.0 mg/dL)病人,宜称**慢性肾功能障碍**,意指从 CRF 向 ESRD 发展不是不可避免的。

美国现在约有 27 万病人正在接受透析治疗,10 万人是以功能性肾移植而生存的。此外,有约 1100 万人血清肌酐水平增高。这些人和有蛋白尿及微白蛋白尿①病人发生心血管不良事件的风险也明显增高。●由于慢性肾病的进行性质,而延缓此过程的医疗能力也在增加,高血压加剧亦与此相关,这些病人又好发心血管病,因此对这些病人应有充分认识,并给予精心监护。

病因

我们对 ESRD 的病因已有充分认识,但由于进展速度不一,对患病率和各种慢性肾病的相对发生率,还不是很肯定的,而且常常涉及系统性疾病,并使肾脏受到破坏(表 117-1)。受累者 2/3 都是糖尿病和高血压。

现在已有充分证据表明特发性高血压(essential hypertension)是肾脏遗传机制引起的,而肾脏损伤常以肾病回应,可能部分也是遗传因素决定的。除多囊肾外,几乎所有病因性进行性肾病,美国黑人都比白人为多(2 ~ 3:1)。实际上,在 30 ~ 40 岁年龄组中,由高血压性肾硬化(hypertensive nephrosclerosis)引起的 ERSD,黑人约比白人高出 25 倍。

引起 CRF 的疾病,大多在其他篇章中详述,本文要着重讨论的则是它们与进行性肾病的关系。1 型和 2 型糖尿病人中,约 30% 发生 CRF,高峰在糖尿病发生 15 年后。对糖尿病性肾小球硬化的发生有预测作用的因素有高血压,血糖控制不良,微(量)白蛋白尿增生性肾血管病等。糖尿病合并高血压及微白蛋白

---

①"microalbuminuria",不能以常规尿检的测试物(stix)检出,白蛋白含量界定为 30 ~ 300 mg/24 小时。

——译者

表 117-1

慢性肾衰竭的病因

糖尿病性肾小球硬化*
高血压性肾硬化*
肾小球病*
肾小球肾炎
淀粉样变性,轻链病*
系统性红斑狼疮,Wegener 肉芽肿病*
肾小管间质性肾病
反流性肾病(慢性肾盂肾炎)
止痛剂肾病
阻塞性肾病(结石,良性前列腺肥大)
骨髓瘤肾*
血管病
硬皮病*
血管炎*
肾血管性肾衰竭(缺血性肾病)
动脉硬化栓塞性肾病*
囊肿病
常染色体显性多囊肾病
髓质囊肿性肾病

*侵害肾的系统性疾病。

尿或固定蛋白尿患者,首选药物是血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)。[3,4]如在固定性白蛋白尿(300 mg/24 h)发生前的微白蛋白尿阶段开始治疗,特别是配合对血糖控制的改善,就可能防止向糖尿病性肾硬化的发展。即使已发生固定性白蛋白尿,ACE 抑制剂亦可使肾小球滤过率(GFR)下降速率大为减低,至约每年2 ml/min。如未治疗,糖尿病性肾小球硬化的 GFR 将以每年约 10 ~ 12 mL/min 速率不断减低。

美国约有高血压 5000 万人,但每年因高血压性肾硬化而进入 ESRD 的只有 20 000 人。越来越多的证据显示:微白蛋白尿(>30 mg/24 h)是发生高血压性肾硬化的先兆,而有些(可能不是所有)降压药则可使其向固定性白蛋白尿的发展减少。微白蛋白尿肯定是心血管病危险因素,这类病人单是这条就应积极进行降压治疗。现已证明:已由高血压性肾硬化病而使肾脏明确受累的美国黑人,ACE 抑制剂比二氢吡啶钙阻滞剂(dihydropyridine calcium blockers)更能使 ESRD 的进展放慢。[5]即使尿蛋白排出 <1 g/24h 的病例,也能从中受益。其他有类似程度蛋白尿的原发性肾病,也能收到这样的效果。[6]

基层保健医师在预防 ESRD 中起重要作用,特别是对糖尿病和高血压病人。目前每年进入 ESRD 的病人每年约 5%,如不能降低,则到 2010 年美国进行 RRT 的病人至少在 60 万以上。

与 *PKD-1* 基因有关的早年起病的极大囊肿和高血压,都与多囊肾的发展有关,如何制止其发展,亦在积极研究中。有关致病基因虽已了解,但这些基因的缺陷蛋白产物如何导致进行性肾囊肿发生和肾功能丧失,则仍未明了。治疗高血压以 ACE 抑制剂开始最佳。

局灶性肾小球硬化和膜增生性肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis)是成人最可能迅速发展的慢性肾小球肾炎。进行性肾小球肾炎的具体治疗另于本书第 119 章中讨论。

由于对狼疮性肾炎治疗的改善,ESRD 中由狼疮性肾炎发展而来的百分数已大为减少。硬皮病、Wegener 肉芽肿病和其他血管炎发展为 ESRD 的也在减少,特别是在尚未发生严重肾脏病变前即已发现并予治疗的病例。

正像冠状动脉病可以受惠于搭桥和血管成形术一样,双侧肾动脉狭窄或单侧功能肾的一侧肾动脉病有时亦可由类似手术而不致发展为 ESRD。现在还不知道 ESRD 中有多少是肾血管病性肾衰竭引起的,但有些专家认为这在 ESRD 中当是为数不少而又可事预防的病因,特别是吸烟并有弥漫性动脉硬化性血管病,别无其他明显病因的高龄白人男子;ACE 抑制剂或 ARB 治疗下发生一过性肺水肿和急性肾衰竭或肾功能减退也是提示此症的可能线索。

表中所列肾小管性间质性肾病,如在肾功能丧失还不很重时解除梗阻,也有可能使肾功能改善甚至

表 117-2

慢性肾衰竭的症候

早期
高血压
蛋白尿:BUN 或血清肌酐增高
肾病综合征
复发性肾炎综合征
肉眼血尿
晚期(GFR <15 mL/min;BUN >60 mg/dL〈尿毒症〉)
心力衰竭
贫血
浆膜炎
意识混浊,昏迷
食欲不振
呕吐
末梢神经病
血钾增高
代谢性酸中毒

BUN = 血尿素氮;GFR = 肾小球滤过率。

达到正常。停止滥用止痛剂,可能也有好处,特别是在病情尚处于慢性肾功能障碍阶段时。

临床表现

病人往往要到肾功能已大量丧失,病程已届晚期时才来就医(表 117-2)。除髓质囊肿性肾病(第 127 章)外,所有 CRF 病人都有固定性蛋白尿(> 200 mg/h)。由于蛋白尿很多都是暂时性和良性病因引起的,目前还不宜推行群体性筛检。但对糖尿病和高血压病人常规检查微清蛋白尿或蛋白尿则是决定治疗的极重要环节。

患者也可能是由于其他原因接受实验室检查时,因发现 BUN 或血清肌酐浓度增高而关注到此症的。一开始即以尿路症状出现的 CRF 是很少的,而有尿痛、尿频和多尿症状的病人,大多并非 CRF。个别原发性肾小管间质性肾病患者,可有多尿和夜尿症状,因为以肾髓质损害为主的病变,可以肾浓缩功能障碍为其早期症候。

进行性原发性肾小球病可有肾病综合征(如膜性肾小球病)、复发性肾炎综合征(如膜或系膜增生性肾小球肾炎)、复发性肉眼血尿(如 IgA 肾病)等症候。可能累及肾脏的系统性疾病,都应常规检查蛋白尿,注意尿沉渣镜检有无改变。这方面的例证如糖尿病、高血压、Wegener 肉芽肿病、系统性红斑狼疮等。

高血压筛检是值得进行的,所有高血压病人皆应做尿液分析。如果一位被认为是特发性高血压的病人,对治疗出现抗拒性,需多药治疗才能控制血压,则其基础病变有可能是肾血管病。95% CRF 病人发展到 ESRD 前已有高血压,而所有高血压病人中,约 5% 在发生氮质血症前血压增高是 CRF 所致,或以肾病为其基础病因("氮质血症"是指 BUN 增高超逾正常,"尿毒症"则指有肾性氮潴留症状)。氮质血症前常有高血压存在的肾实质病如多囊肾、2 型糖尿病、局灶性肾小球硬化等。

已有 CRF 症候如尿毒症状(表 117-2)的病人,初期表现即甚常见,因为肾脏对肾单位进行性丧失的调适能力极强,在肾功能丧失 75% 以前,仍能保持内环境的稳定。尿毒症的病理生理后文另有陈述,患者可有种种不同症候,因为几乎任何脏器系统都可被累及。故初期误诊甚为常见,特别是以贫血、胃肠及心血管症候出现时。但有些特异性肾病,可能另以其他症状提示真实病因。如多囊肾病即可表现为肾囊肿的急性复发性疼痛和肉眼血尿。反流性肾病可以复发性肾盂肾炎而引人关注,有过妊娠性子痫前期毒血症的妇女,以后可能发生持续性高血压。

慢性肾衰竭的病理生理

无论造成肾单位丧失的原发病因为何,有些肾单位尚能幸存或损害较轻(图 117-1)。以后这些肾单位就会进行调适、增大,每个肾单位的清除率大为增加。如果起始病变就是弥漫性、突发性和严重的,像某些进展迅速的肾小球肾炎(新月体型肾小球肾炎),就可能发生急性或亚急性肾衰竭而迅速进入 ESRD。但多数病例的病情进展都较缓渐,肾单位有可能进行调适。此过程已在动力模型中做过大量研究,特别是双侧节段性肾梗死和肾切除 1⅚的大鼠试验。肾小球增大,可使肾小球血浆流量和单个肾单位的 GFR 明显增加,毛细血管压亦示增加。这些肾小球发生局灶性肾小球坏死后,最终亦将丧失功能。发生局灶性肾小球硬化的同时,蛋白尿明显加重,系统性高血压亦加剧。有些降压药特别是 ACE 抑制剂能使此过程变慢,蛋白尿减轻;其他药物如 β 受体阻滞剂、肼屈嗪(hydralazine)和二氢吡啶钙通道阻滞剂即使能把血压控制到同样水平,亦无此效能。现在认为,人类也会发生类似病理生理改变,ACE 抑制剂和 ARB 也有保护作用,即通过降低系统血压和肾小球内压力的机制来实现。

其他对调适肾小球硬化的发展可能有重要作用的机制还有肾小球凝固、高血脂影响和系膜细胞增生。局灶性肾小球硬化的病理生理与动脉粥样硬化是相似的。肾单位调适过程中,可能是肾小管肾间质纤维化导致肾单位衰竭的。造成这种结果,部分是由于蛋白尿可使近端肾小管萎缩;肾小管损伤促使转化生长因子 β(transforming growth factor β)、内皮缩血管肽和血管紧张素Ⅱ的释出;以及动脉硬化引起的肾单位缺血。

肾单位调适(adaptation)过程,被称为殊途同归的"最终共同通道"(final common path)。肾单位通过增大和提高功能方式进行调适,有利于保持全肾 GFR,有利于钠、钾、磷酸盐、酸和溶质的排出,特别是清除能引起尿毒症的蛋白代谢产物。肾单位调适使肾脏推迟尿毒症发生的能力提高,但最终也是调适机制使肾单位归于消亡。当前很多实验研究,目的都是保持调适机制的积极方面,阻断血管紧张素Ⅱ、内皮

缩血管肽和转化生长因子对肾单位的不良效应如系膜增生、纤维生成、血管病性改变等。

如果这些改变对推迟ESRD有重要作用,至少初期如此,就可知只是通过血清肌酐的改变来监测肾功能是不敏感的,至少对肾单位中途出局(dropout)是这样,因为通过幸存的各调适肾单位GFR的提高,仍能使全肾GFR勉为维持。尿蛋白定量和尿沉渣镜检也是重要监护项目,将来可能还要包括尿和血中潜具有害作用的细胞因子的测定。任何时候只要有可能,对原发损伤的延续作用亦需进行治疗,如狼疮性肾炎的免疫抑制疗法,高血压性肾硬化的降压疗法,糖尿病性肾小球病的血糖控制和ACE抑制剂或ARB的应用等。

正确认识CRF发展还有两个重要概念,应加关注,即"完整肾单位"理念和"权衡"理念。前者是指调适肾单位一般就能发挥正常肾单位作用。钠与水分的调节障碍,有些与每个肾单位溶质排出增多有关,实际上是剩余肾单位的渗透性利尿作用影响钠与水分的保存,这种情况在细胞外液缺失时更为突出。因此肾脏丧失浓缩功能的同时,剩余肾单位对钠、水、钾和其他膳食溶质摄入高低的调适能力亦已丧失,因为这些肾单位即使在摄入量正常的情况下,也是以其最高效能运作的。如一位病人每日摄入钠200 mEq,钾100 mEq,血清Na水平为140 mEq/L,K 4 mEq/L,GFR 5 mL/min(正常人同样摄入量时GFR为100 mL/min),为保持平衡,病人必须排出滤过钠负荷的20%,钾负荷的360%,而正常人分别是1%和18%。如果最大浓缩功能只有300 mOsm,而每日尿溶质排出量为600 mOsm/kg,就需2 L尿液才能完成排出任务,而肾浓缩功能为1200 mOsm/kg的正常人,只需排尿500 mL。

肾脏处理钠受激素影响。如血清磷酸盐水平因GFR下降而增高时,血浆钙水平减低,致使血清甲状旁腺激素增高,肾小管对磷酸盐回收减少,血清磷酸

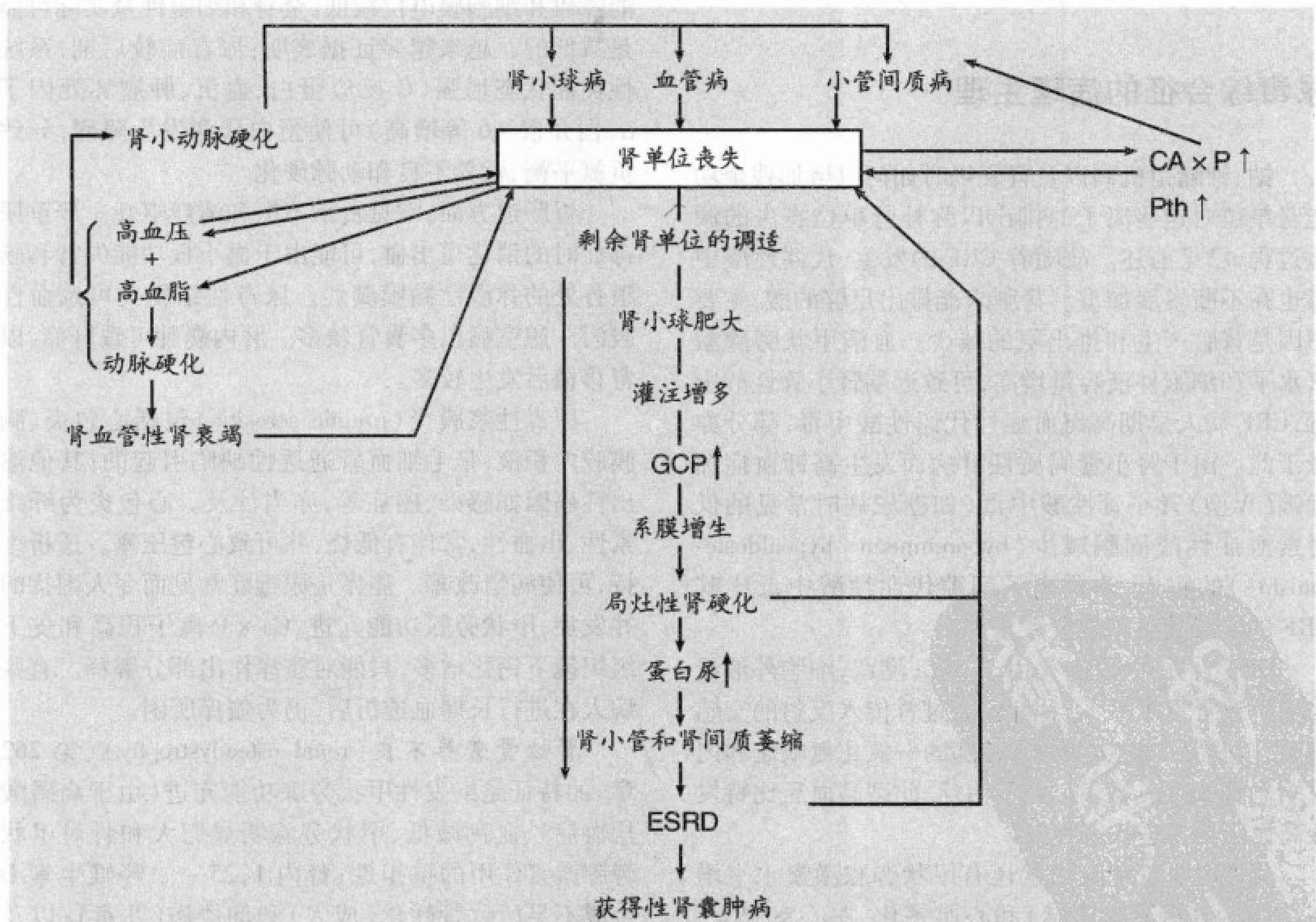


图117-1　慢性肾衰竭病人殊途同归的发生机制。假定一切原发性病因皆已得到适当治疗。这些有害病变的中间作用物,已经得到最后确认的是血管紧张素Ⅱ、内皮缩血管肽和转化生长因子。至少动物实验已证明:阻断这些激素和(或)细胞因子作用,可使肾单位丧失减慢或被制止。人类应用血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂的价值亦已充分证明。ESRD = 末期肾病;GCP = 肾小球毛细血管压;Ca × P = 钙磷乘积;Pth = 甲状旁腺激素。

盐水平即可恢复正常。但后者又会导致肾性骨营养不良。为"抗衡"(trade-off)计，肾脏对磷酸盐排出增多，以保持血清水平，但是是以甲状旁腺激素水平增高为代价取得的。同样，血清钾亦可以醛固酮分泌增多为代价而保持正常水平。

GFR 的进行性减低、剩余肾单位的渗透性利尿和激素水平的增高，都使肾脏针对不同溶质摄入的增、减而做出调适的机动性受限。因此慢性肾衰竭时，面对溶质摄入的明显改变，肾脏保持内环境稳定的能力在不断丧失。调适肾单位不但 GFR 增高，而且就钾和质子分泌之类而言，肾小管功能也是增强的。一种离子(如钠)正常如果是由回收率改变调控的，则回收减少；如果是由分泌调控的(如钾)，则将增加分泌，故排出量可能超逾滤过负荷。

最后，促使肾单位增大的生长因子，在经历数年的慢性透析后，最终可能形成获得性肾囊肿，而这些囊肿据信是癌前损害。

尿毒综合征的病理生理

钠、钾潴留机制以及肾衰竭时如何以增加残余功能肾单位对这些离子的排出以弥补肾单位丧失的调适过程，已见前述。故随着 CRF 的发生，代谢性酸中毒也在不断发展加重。肾脏未能排出足够的酸，主要原因是肾脏产生和排出氨的减少。血清甲状旁腺激素水平和细胞外液容量增高，可致近端肾小管性酸中毒，CRF 病人早期高氯血症性代谢性酸中毒，部分亦缘于此。由于肾小管间质性肾病而发生高钾血症性远端(Ⅳ型)肾小管性酸中毒(如糖尿病时常见的低肾素血症性醛固酮减少〈hyporeninemic hypoaldosteronism〉)的病人，非阴离子间隙代谢性酸中毒比其 CRF 的发展阶段来说要严重得多。

CRF 合并高血压，是由于 NaCl 潴留，细胞外液量扩增所致肾素水平不当增高，通过肾传入反射的交感刺激，以及肾内皮功能失常伴随的一氧化氮缺乏和内皮缩血管肽生成增多。如不治疗，此型高血压比特发性高血压更易进入恶性期。

其他心血管危险因素还有甲状旁腺激素水平增高、血管(包括冠状动脉)和心肌钙化、左心室肥大、血脂增高(特点是高甘油三酯血症和脂蛋白 Lp〈a〉水平增高)、高同型半胱氨酸血症(hyperhomocystinemia)、胰岛素抵抗增加(甚至在非糖尿病人中)、吸烟等。所有这些情况，都应尽快严加处治。透析病人中，约半数死于急性心血管病变，特别是卒中和心肌梗死，移植后第 1 年死亡亦与此有关。心衰常见，原因为钠、水潴留，酸碱紊乱，血钙减低和甲状旁腺功能亢进，高血压，贫血，冠心病，以及草酸和尿酸盐沉积，心肌纤维化加重和心肌钙化所致舒张期功能失常。尿毒症本身可能也会影响心肌细胞功能。吸烟不但是心血管病危险因素，还能使 GFR 更快减低。

BUN 浓度 <60 mg/dL 以前，很少发生尿毒症症候(表 117-2)，BUN >100 mg/dL 时发生渐多，但也不是都会发生。尿素本身是相对无毒性的，但却是测定蛋白代谢终末产物毒性的良好指标。在严格限制蛋白摄入的情况下，尿毒综合征可以在 BUN 水平较低时发生。除了氮代谢毒性产物聚集外，尿毒症发生还与很多情况有关：细胞外和内液中电解质和酸碱紊乱，Na^+-K^+ ATP 酶抑制剂，以及影响细胞功能和代谢的各种激素改变(包括能量产生、细胞膜功能和离子泵)等。即使血钾增高，但由于 Na^+-K^+ ATP 酶功能障碍和细胞膜电位减低，全身和细胞钾量实际可能是减低的。越来越多证据表明：尿毒症较后期，系统性炎症状态增强(C 反应蛋白、血沉、肿瘤坏死因子 α、白介素 -6 等增高)可使蛋白代谢发生障碍，导致负氮平衡、营养不良和动脉硬化。

胃肠道方面，常见食欲不振和清晨呕吐。严重尿毒症时的消化道出血，可能由于血小板功能失常和肠道各处的弥漫性黏膜糜烂。尿毒性结肠炎可致血性腹泻。憩室病以多囊肾较多。肝内囊肿可致肝痛，以肾移植后发生较多。

尿毒性浆膜炎(uremic serositis)包括心包炎、胸膜腔内积液，是毛细血管通透性缺陷引起的；其他渗出性病因如感染、癌症等，亦当计及。心包炎为纤维素性、出血性，常伴有低烧，并可致心包压塞。透析维持，可使病情改善。瘙痒是尿毒症常见而令人困扰的并发症，甲状旁腺功能亢进、Ca × P 离子积高和皮下组织镜下钙化增多，只能对瘙痒作出部分解释。有些病人在进行长期血透析后，仍为瘙痒所困。

肾性骨营养不良(renal osteodystrophy)(第 262 章)的特征是继发性甲状旁腺功能亢进(由于高磷酸盐血症)、血钙减低、甲状旁腺明显肥大和骨对甲状旁腺激素作用的抗拒性；肾内 1,25 - 二羟维生素 D 生成不足所致骨软化(成人)和佝偻病(儿童)；以及原因不明的区域性骨硬化(osteosclerosis)。如血清钙水平正常甚至增高，甲状旁腺激素水平仍居高不下，即所谓三发性甲状旁腺功能亢进(tertiary hyperparathyroidism)。原因为甲状旁腺质量大为增加而对甲

状旁腺激素分泌的抑制失常和不足。代谢性酸中毒亦可由于质子对骨基质中钙的滴定而引起骨病。甲状旁腺激素水平增高和胞液中钙浓度增高也许能引起尿毒性脑病和肌细胞功能失常,并使骨髓不能对红细胞生成素作出正常回应。名为**钙化防御**(calciphylaxis)(即伴有皮下坏死的尿毒性钙化性小动脉病〈uremic calcific arteriolopathy〉)的严重综合征,包括软组织和小血管的转移性钙化以及皮下脂肪组织如乳腺和肥胖妇女腹部的缺血性坏死。钙化性异位肿块亦可见于其他组织,有时是肺的弥漫性改变。无力型肾性骨病(adynamic renal bone disease)与骨质更新大为减低有关,诊断须作骨活检。它可能反映骨对甲状旁腺激素作用的抗拒性,故有人建议把血清甲状旁腺激素水平保持在正常2~3倍。其他关节病如继发性痛风和假痛风(pseudogout),可能与软骨钙质沉着病(chondrocalcinosis)有关。

尿毒症和CRF病人内分泌功能广泛失常,这是由于肾对多肽的降解减少,受体功能失常、蛋白结合改变和内分泌反馈控制失常所致。末期CRF病人虽然游离左甲状腺素(free levothyroxine)水平正常,但仍常表现为甲状腺功能不全,甲状腺功能试验也不正常;游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine)水平低下,左甲状腺素与甲状腺素结合球蛋白的结合减少。促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone)试验甚为实用,CRF病人中甲状腺功能不全的发生率并未增加。妇女多闭经(月经过多亦偶见)和不育,至少在CRF较后期如此。男子则常见阳痿和精子稀少。促卵泡激素(follicle-stimulating hormone)和促黄体激素(luteinizing hormone)水平增高,并有高促乳素血症(hyperprolactinemia)。这些改变是由于性腺对激素的抗拒性和合并下丘脑-垂体功能紊乱所致。进行性肾病时,肾脏红细胞生成素和1,25-二羟维生素D的生成虽大为减少,肾素分泌则是亢进的;ESRD病人肾组织学检查常见球旁器(juxtaglomerular apparatuses)甚为突出。糖尿病人随着CRF的发展,外源性胰岛素需用量常减低,这是肾胰岛素酶(insulinase)降解作用减少所致。非糖尿病者则可因外周组织(特别是肌肉)对胰岛素的抗拒性而发生尿毒症性假糖尿病(uremic pseudodiabetes),空腹血糖增高很少严重,并可因透析而改善。CRF病人口服降糖药必须十分谨慎,因为药物(部分或完全由肾排出)和由此产生的胰岛素半衰期都会延长。

随着尿毒症的发展,意识和认知功能都会发生轻微的改变,如不治疗,将发展到昏迷。透析对这些改变有效,故可用于尿毒症与其他病因性脑病或痴呆的鉴别。神经肌肉性改变如扑翼样震颤(asterixis)、肌肉颤搐(muscle twitching)和痉挛皆常见。小腿不安综合征(restless legs syndrome)是感觉神经病的表现。运动神经病则是尿毒症极晚期现象,肾补偿疗法(RRT)可能无效。

随着GFR和肾脏红细胞生成素分泌的减少,正常色素和正常细胞性贫血也不断发展加重。进入ESRD时,多数病人的血细胞比容已减至约20%~25%。尿毒性凝血病(uremic coagulopathy)是由于血小板功能缺陷和Ⅷ因子功能失常,表现为出血时间延长,但凝血酶原和部分凝血激酶时间、血小板计数、凝血时间等一般皆仍正常。透析及去氨加压素(desmopressin)输注能改善血小板功能。鼻出血、经血过多、青紫、紫癜、肠出血等亦可发生。

尿毒症病人应看作免疫功能不良个体,感染是CRF和透析病人的重要死亡原因。白细胞计数(不是指多形核细胞功能)与分类一般正常,免疫球蛋白总量和补体水平亦属正常。但细胞免疫功能则减低。如对乙型肝炎和流感免疫接种的抗体反应即不如正常

表117-3

慢性肾衰竭的潜在可逆因素*

肾前性衰竭
ECF容量缺失
心力衰竭
肾前性血流动力性
NASID,ACE抑制剂,环孢菌素
肾后性衰竭
尿路梗阻
肾本身衰竭
严重高血压
急性肾盂肾炎
药物性肾中毒(ATN,AIN,血管炎)
急性间质性肾炎
放射性造影剂(ATN)
血钙增高
血管性
肾血管性
肾静脉血栓形成*
粥样硬化栓塞
其他
肾上腺功能不全
甲状腺功能不全

*肾病综合征时。

ECF=细胞外液;NSAID=非类固醇抗炎药;ACE=血管紧张素转化酶;ATN=急性肾小管坏死;AIN=急性间质性肾炎。

人，但防护仍属必要，也是简便易行的。

鉴别诊断

初诊时即有氮质血症及血清肌酐浓度增高的病人，确定其为急性还是慢性肾衰竭，有时亦属不易。如有肾病或肾炎综合征史、长期夜尿增多、肾性骨营养不良、肾性贫血极重（无出血）、两侧肾小而超声检查回波增多，皆可支持 CRF 诊断。心血管系统有长期高血压存在，有利于 CRF 诊断，但尚非确诊的依据。慢性肾衰竭急性发作（acute-on-chronic renal failure）亦甚常见；作出 CRF 的诊断，或 CRF 病人肾功能破坏之快出人意料，都应注意寻找可治因素。这些可逆性因素归纳如表 117-3。即使 GFR 稳定的人，亦可因外伤、脓毒症和消化道大出血之类的分解代谢亢进状态而陷于尿毒症境地。

已有慢性损害的肾脏，针对膳食改变或胃肠道盐与水分流失而作出保存或排出钠的反应能力已很有限，因此肾前性衰竭是 CRF 病人的常见可逆因素。心力衰竭一般治疗即可收效，但非类固醇抗炎药和 ACE 抑制剂则可使这些病人和肾功能正常的 CRF 病人陷于（血流动力学的）肾前性衰竭。肾结石和良性前列腺肥大是合并梗阻的最常见病因。

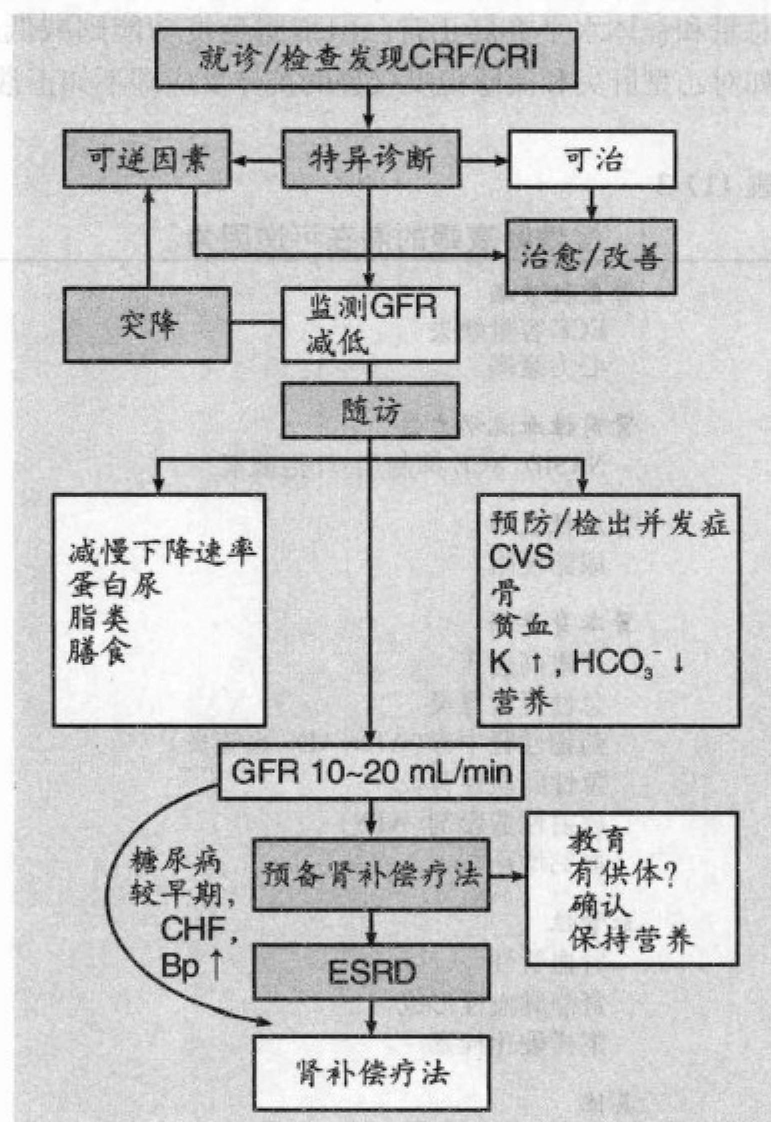


图 117-2 各期慢性肾衰竭病人的处理原则。图中 BP = 血压；CHF = 慢性心衰；CRF = 慢性肾衰竭；CRI = 慢性肾功能障碍；CVS = 心血管系统；ESRD = 终末期肾病；GFR = 肾小球滤过率。

注意了解全部用药情况。肾毒性药物可能积累达到肾毒性（氨基糖苷类）或在原有基础上发生急性间质性肾炎（青霉素类）。血管诊断技术可因造影剂引起肾衰竭或使肾脏及其他部位（包括皮肤）发生胆固醇栓塞。单侧和双侧肾动脉狭窄皆能合并 CRF，导致肾功能破坏和高血压加剧。肾静脉血栓形成可使肾病综合征病人蛋白尿加剧，GFR 减低。为治疗或预防肾性骨营养不良而以 1,25 - 二羟维生素 D 及碳酸钙联合治疗，可能造成血钙增高。

诊断

肾病综合征主要提示 CRF 是过去肾小球病引起的。复发性肉眼血尿可见于 IgA 肾病及膜增生性肾小球肾炎。注意了解高血压和糖尿病的个人史与家族史，包括家族中有无 ESRD 患者。现在看来，有些家族不但有特发性高血压和糖尿病的遗传素因，还有由这些系统性疾病继发肾病的遗传因素。复发性肾结石和尿路梗阻（包括前列腺炎）病史以及混合性止痛剂服用过多，可能主要提示肾小管间质性肾病。家族史对常染色体显性多囊肾病（但有 30% 自发突变）、家族性肾小球肾炎（Alport 综合征）、IgA 肾病和髓质囊肿性肾病的诊断亦有助益。

查体要注意高血压（左室肥大和高血压性视网膜病）及糖尿病（末梢神经病、糖尿病性视网膜病）的有关症候。两肾增大而有球形隆起，支持多囊肾；如能触及膀胱或前列腺增大，提示尿路梗阻，应测定排尿后残余尿量。痛风石（gouty tophi）和痛风史亦可有关。另如结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮、Wegener 肉芽肿病、硬皮病、特发性混合性冷球蛋白血症等有关症候，亦应关注，因为这些系统性病变亦常累及肾脏。肝脾大和巨舌症（macroglossia）亦可提示肾淀粉样变性。

实验室检查应包括血清电解质、钙、磷、碱性磷酸酶、白蛋白等测定。尿液分析和镜检以及 24 小时尿蛋白定量或尿斑（spot）中蛋白/肌酐之比测定等，皆不可少。明显蛋白尿并有大量红、白细胞和颗粒管型，提示增生型肾小球肾炎，而膜性肾小球病和局灶

性肾小球硬化时,尿镜检活动性改变较少。滥用止痛剂所致肾病、多囊肾和肾结核等,虽未合并细菌性尿路感染,亦可以脓毒改变为主。

尿蛋白排出率 >3 g/24 h,提示原发性肾小球病。应再测定血清补体和抗核抗体,因为膜增生性肾小球肾炎和狼疮性肾炎时伴有低补体血症(hypocomplementemia)。乙型和丙型肝炎血清学筛检的重要性在于:二者分别与膜性及膜增生性肾小球肾炎有关。人类免疫缺陷病毒(HIV)相关性肾小球病,是局灶性肾小球硬化的重要病因。Wegener 肉芽肿病时,抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies)常为阳性。

肾超声检查是一种很实用的非介入性检查技术,可能发现皮质瘢痕化(符合反流性肾病及节段性梗死)、肾结石、肾盂积水、输尿管梗阻及多囊肾等改变。内科肾病可能显示为两肾对称性缩小和回波增多,但皆无特异性。肾脏大小不对称,应想到肾血管性肾衰竭或曾有狭窄或结石性梗阻。CT(不用对比剂)可能发现肾乳头坏死或乳头钙化,提示滥用止痛剂所致肾病。如贫血程度超过肾衰竭的预期程度,应想到骨髓瘤,可作血清和尿免疫电泳,以发现单克隆抗体。如有,一般即应检查骨髓以资确诊。

如诊断仍未明确,而肾脏大小正常或仅稍缩小,则应在控制血压和必要时透析后,考虑肾活检。

治疗

病人一旦被确定为 CRF,就应定期进行周密随访(图 117-2)。治疗这类病人,最好是基层保健医生与肾病专科医生密切合作。血压、细胞外液量、CRF 和尿毒症并发症的早期症候(如末梢神经病)都极重要。血清电解质、BUN 和血清肌酐、钙、磷、血细胞比容、红细胞平均容积、24 小时尿蛋白量以及某些病人的尿镜检等,都应定期进行。CRF 较后期和所有肾病综合征病人,还应检查血清白蛋白量,以协助对营养状态的评估。患者服用任何非处方药皆应咨询医生,勿用非类固醇抗炎药,对乙酰氨基酚(acetaminophen)也应少用。

治疗高血压是延缓 CRF 进展、减少心血管性发病率与死亡率的最重要措施。[●-●]与特发性高血压不同,CRF 继发高血压一般都会发展,并在高血压加剧和肾功能破坏上构成恶性循环(图 117-1),因此只要血压经常高于正常,一般就应治疗。CRF 病人的高血压,一般都应多药合治。除非有相对禁忌证如明显冠状动脉病、脑血管病或糖尿病性立位低血压,都应把血压降至平均 95 mmHg(125/75mmHg)以下。开始治疗首选 ACE 抑制剂或 ARB。这样的治疗要注意监测血钾增高和血流动力性肾前性衰竭。几乎所有 CRF 病人的降压治疗,都应包括一种袢利尿剂。在 CRF 进入极晚期以前,因服用 ACE 抑制剂而发生血钾增高的病例,不过 5% ~10% 左右。但如有Ⅳ型高钾血症性肾小管性酸中毒(糖尿病性肾小球硬化时不少见),即不可用。ACE 抑制剂的最常见副作用是慢性咳嗽,可以血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂如氯沙坦(losartan)治疗。

长效钙通道阻滞剂一般是第二添加的降压药,与 ACE 抑制剂及袢利尿剂有协同作用。[●]中枢作用的 α_2 受体阻滞剂如可乐定(clonidine)和外周性 α 受体阻滞剂如哌唑嗪(prazosin)都是不错的次选药。亦可选用米诺地尔(minoxidil),但用此药常需对利尿剂增量,如有反射性心动过速,尚需用 β 受体阻滞剂;两种副作用都是米诺地尔的强烈扩血管作用引起的。有过心肌梗死的病人可用 β 受体阻滞剂。其他心血管危险因素如血脂增高、高同型半胱氨酸尿症等,亦应给予相应治疗。

基础性蛋白尿较重,尿蛋白不断增多,都与 GFR 更快下降有关,而减轻蛋白尿,则可使肾病的进展放慢。[●]监测蛋白尿通过治疗的减轻,现应列为 CRF 病人常规处理内容(图 117-3)。以晨尿标本多次测定尿蛋白/肌酐比,是随访这些改变的实用方法。ACE 抑制剂和 ARB 在减少尿蛋白排出上似有累加作用(additive effects),而不一定要使血压降低更甚。[●]但控制高血压和减少尿蛋白排出所需有效剂量可能是不同的。

如发生高血压或水肿,钠入量应限制在 2 g(NaCl 5g)。钾则一般无需限制,除非已到 CRF 晚期,但应用 ACE 抑制剂及 β 受体阻滞剂治疗高血压时,可能须更快限制。注意防止钾摄入过高,如含钾代盐之类。膳食中磷酸盐亦应轻度限制,但实施甚难,因为含磷食物为数太多。含镁抗酸剂和缓泻剂皆不可用,以防发生血镁增高。

为减少或制止尿毒症状,应限制蛋白摄入,因为在任何低水平 GFR 时,这些症状都是蛋白代谢产物聚集引起的;即使在肾病综合征时,限制蛋白摄入亦可使肾小球病发展所致 GFR 减低的速率放慢。但限制蛋白必须注意保持适当热量摄入(35 kcal/kg),以防内源性蛋白的分解。高蛋白膳食可使 GFR 损失加快,蛋白尿实际也会加剧。故应将蛋白摄入量限制在每日每公斤体重 0.7 ~0.8 g。如尿蛋白量 >5 g/24h,

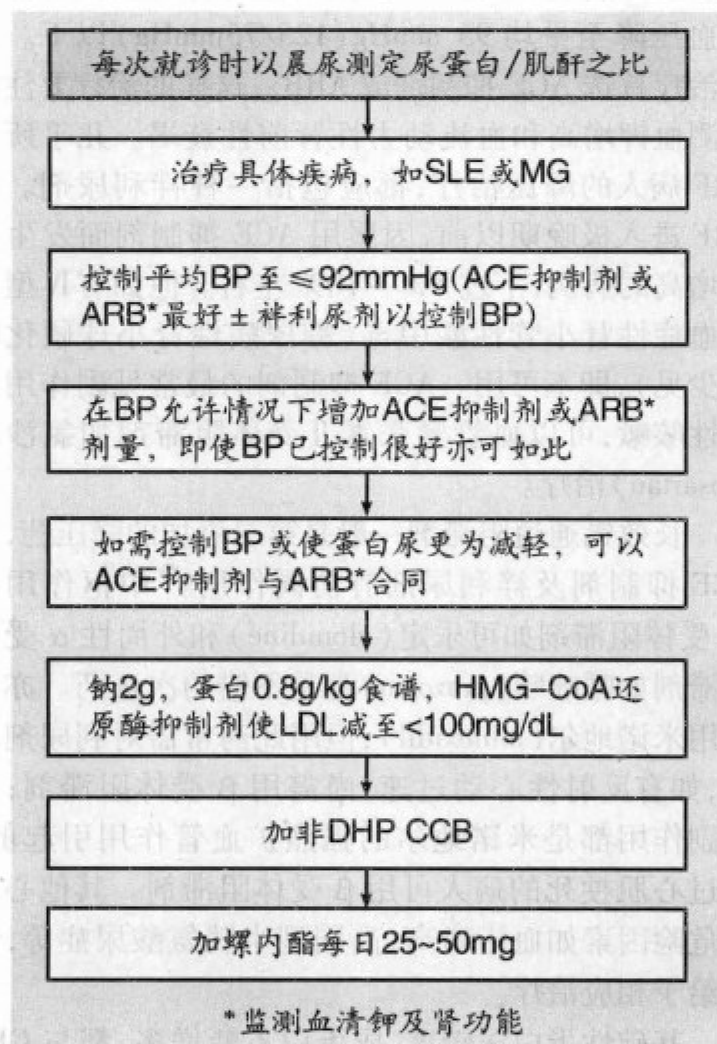


图 117-3 慢性肾衰竭病人尿蛋白减少的检查。目的是使尿蛋白量尽可能减少，或 < 300 mg/24h。ACE = 血管紧张素转化酶；ARB = 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂；BP = 血压；DHP CCB = 二氢吡啶钙通道阻滞剂；LDL = 低密度脂蛋白；MG = 膜性肾小球病；SLE = 系统性红斑狼疮（HMG-CoA = β-羟-β-甲基戊二单酰辅酶 A〈β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA〉——译者）。

需将此量加入到蛋白摄入量中。限制膳食蛋白；还有利于削减钾与磷酸盐的摄入，并使含硫和含磷氨酸产生的质子减少。每克蛋白代谢产生尿素 1/3 g，氢离子 1 mmol/L。每日每公斤体重摄入蛋白 0.6 g，即可保持氮平衡，但达到安全边缘更为可取。在负氮平衡下，接受肾补偿疗法（RRT）的病人，存活率低，并发症发生率增高。尿毒症本身即可使含氮食品摄入减少，从而引起恶性循环，应以 RRT 结束这种局面。肾病综合征时的蛋白分解，比尿中蛋白流失提示的量大得多，通过肾小球毛细血管而在近端肾小管分解的蛋白量比尿蛋白高出很多倍。现在认为此过程也与肾小管萎缩和肾小管间质纤维化有关（图 117-1）。测定 BUN 与血清肌酐之比，有助于了解病人在限制膳食蛋白摄入上，是否认真对待。病情稳定的 CRF 病人，每日摄入蛋白 0.7 ~ 0.8 g/kg，二者之比应 < 10。定期测定 24 小时尿中尿素氮，还能对蛋白摄入量作出更准确的评估：

$$\text{膳食中蛋白摄入量(g)} = 6.25(\text{尿中尿素氮} + 0.031 \times \text{体重公斤数}) + \text{尿蛋白量(如} > 5\text{ g/24h)}$$

式中 0.031 因子是由粪便、皮肤等其他途径丧失的氮。患者常需服用多种维生素制剂，高同型半胱氨酸血症应口服叶酸及维生素 B_{12} 和 B_6 片剂治疗。

代谢性酸中毒可使通过共同降解途径而分解的蛋白增多，应予小量碳酸氢钠（0.6 g 每日 3 次，可供碳酸氢离子 22 mmol/L），使血清碳酸氢盐保持正常水平。代谢性酸中毒还能引起肾性骨病，从这点来说亦应注意避免，因为质子过多时应以骨中磷灰石（apatite）缓冲而释出钙。口服磷酸盐结合剂的碳酸或乙酸钙，也能提供拮抗代谢性酸中毒所需的碱基。作好以上膳食调整，没有病人的配合和营养专家的帮助，显然是很难实现的。

为防止肾性骨营养不良，一旦血清磷酸盐增至正常上限，即应随餐服用碳酸钙，以减少膳食中磷酸盐的吸收。虽经碳酸钙治疗，血清钙水平仍低，或已发现有肾性骨病，应加用 1,25 - 二羟维生素 D（0.25 ~ 1 μg），继续严密监测血清钙、磷，以防血钙增高。血清甲状旁腺素水平亦应注意监测，最好保持在正常 1 倍的水平，因为 CRF 病人骨组织对此素作用已发现有一定抗拒性。尿毒症过程中就诊较迟的病人，可能已有肾性骨营养不良征象，表现如骨痛、病理性骨折、碱性磷酸酶增高、血钙减低性高磷酸盐血症、甲状旁腺功能亢进的放射线征（如近端指骨和锁骨外 1/3 侵蚀）以及软组织和血管钙化等。为防止后者的发生，钙与磷酸盐（以分升毫克计）的乘积（“溶度积”，solubility product）< 65。现在最好不用氢氧化铝为磷酸盐阻滞剂，因有发生铝中毒的风险，特别是对脑和骨。现在已有一种新的有效磷酸盐结合剂：盐酸西福利美（磷能解）（sevelemer hydrochloride）为有一有机阳离子的多聚体，不致因钙或铝吸收过多而可能发生中毒。本品对因血钙过高或钙磷溶度积高而使碳酸或乙酸钙的应用受限的病例，尤为适用。严重甲状旁腺功能亢进和钙防卫综合征病人，有时仍需做甲状旁腺次全切除术。

治疗贫血可皮下注射红细胞生成素（erythropoietin）（80 ~ 120 U/kg）每周 1 次。应根据血细胞比容，仔细调整剂量。有些所谓尿毒症状，其实是贫血引起的。血细胞比容应保持在 33% ~ 36% 左右。注射红细胞生成素常使血压增高，应按前述方法进行治疗。避免血细胞比容过低，似亦有助于防止左室肥大，这

是心血管系统发病率的独立危险因素。红细胞生成素治疗无效,应注意检查有无铁、叶酸、维生素 B_{12} 缺乏,或有炎症或免疫性病变存在。

女子血清肌酐 >4 ~6 mg/dL,男子 >6 ~8 mg/dL,即应开始筹划肾代偿疗法(RRT)。如在监测 24 小时肌酐清除率,必须注意 GFR 下降时,肌酐清除率将比实际 GFR 不断偏高,因为肌酐分泌也在增加。基层保健医生和肾病专家的目的,肯定都是要在适当时机开始 RRT,即在尿毒症候即将发生前或适当其时启动,为此必须具有良好的临床判断力,还要对以上有关参数进行严密监测。只要发现食欲减低,出现负氮平衡,就应安排 RRT。如病人愿意,又有合适活供体,则有时亦可迳做肾移植,而无需先做血透析或腹膜透析。下章中将要讨论的各种治疗方式,都应向病人详为说明,安排病人与其他已经历过不同 RRT 治疗的病人会晤,也很有帮助。有关血透析、腹膜透析和肾移植的相对适应证,将在第 118 章中讨论。虽然尚非普遍同意,但大多数肾病专家对糖尿病人的 RRT 是稍为提前的,特别是已有其他糖尿病性并发症存在时。糖尿病性和尿毒性末梢神经病及视网膜病,常相互影响而使情况更为复杂。

有些病人因高血压、充血性心力衰竭或贫血可能比没有这类情况的人要更快地进入 RRT。还在继续工作的病人,如不能胜任工作,可能就是启动 RRT 的指征。不同病人的尿毒综合征,发生和特征也不尽同,但像食欲不振、认知障碍和感觉性末梢神经病之类细微症候,肯定是需要仔细追索的。如已发生心包炎、急性肺水肿和运动性末梢神经病,则显然表明 RRT 已延误过久了。现已获悉:RRT 延误过久,会使住院时间延长,费用增多,发病率也随之增加。适当处置下,RRT 可以在门诊病人中开始。

在可能需要血透析约 2 个月之前,一般就应作好血管或腹膜通路连接。这是在非优势侧前臂建立良好动静脉瘘(一般为桡头动静脉瘘)的最好机会。建立动静脉瘘前后,不再在该臂作静脉穿刺。瘘道存在时间比合成移植物长得多,但后者仍是目前最常应用的。不过在 CRF 过程中,瘘道建立时间过早,亦属不利,可能发生血栓形成,而到 CRF 晚期则凝血功能常有障碍。如病人初诊时已有明显尿毒症,又无可逆因素存在,可能要做急诊透析。像急性肾衰竭一样,可以很快由颈内静脉进入。现在一般不用锁下静脉,因可能发生锁下静脉狭窄,而使该肢发生静脉高压,并在前臂合并成瘘。股静脉进入亦可行,但此处保持半永久性管道困难很多,感染概率也大得多。如 BUN 已极高(>120 mg/dL),初期血透析时间要短,血流速率相对为低,以免发生透析失衡综合征(dialysis disequilibrium syndrome)(详见第 219 章)。如有心包炎存在,要十分注意血透析的抗凝问题,如有可能,尽量不用肝素。

CRF 病人更易发生动脉硬化。他汀类药物(statins)降低 LDL,有助于冠心事件的二级预防,●一级预防的建议也在增多。必须对 CRF 的神经精神性和其他并发症有高度警惕性,它们可能作为 ESRD 继发尿毒症的表现而提前出现。这些并发症如 GFR 下降时游离水排出锐减所致低钠血症,但低钠也可能是液体进入太多所致,而这有时又是出于医源性原因,也是令人遗憾的。高钠血症可能由于强制性多尿而游离水摄入又未被保证(如手术时)。心衰或肺炎伴随的缺氧,可能引起精神错乱,特别是 CRF 的老年病人。症状也可能是药物潴留引起的,即未随着 GFR 的下降而相应调整剂量,特别是部分或完全由肾排出的镇静与安定剂。地高辛(digoxin)中毒可致恶心呕吐和心律失常。对因合并肾前性衰竭而发生尿毒症的病人进行透析,是极不明智的,须知血容量不足病人对血透析耐受性极差,开始血透析前,应先补充细胞外液容量。肾前性因素如被矫治,透析即可推迟。只是因为血钾增高而需启动血透析的情况亦不常见,因为处置方法甚多,如限钾、矫治肾前性衰竭以恢复尿流率、降钾树脂(Kayexalate)保留灌肠、静注葡萄糖与胰岛素以及碳酸氢钠矫治严重代谢性酸中毒等。

A 级论证文献

❶Ruggenenti P, Perna A, Benini R, et al. Chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: Dynamics of time-dependent changes in GFR. J Am Soc Nephrol, 1999, 10: 997 - 1006.
长期 ACE 抑制能使慢性肾病缓解,本文分析与时间有关的 GFR 动态改变。

❷Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. Ann Intern Med, 2001, 134: 629 - 636.
肾功能障碍对心血管病转归的预报作用和雷米普利的影响(专题组随机试验报告)。

❸Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on diabetic nephropathy. N Engl J Med, 1999, 329: 1456 - 1462.
ACE 抑制剂对糖尿病性肾病的作用。

❹The GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renel failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet, 1997, 349: 1857 – 1863.
雷米普利对非糖尿病性蛋白尿性肾病时肾小球滤过率下降和发生末期肾衰竭风险的安慰剂对照随机试验(专题研究报告)。

❺Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. JAMA, 2001, 285: 2719 – 2728.
雷米普利和氨氯地平治疗对高血压性肾硬化病人肾脏转归的比较。

❻Cinotti GA, Zucchelli PC. Effect of lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies. Nephrol Dial Trans, 2001, 16: 961 – 966.
赖诺普利对轻度蛋白尿性非糖尿病性肾病时肾功能减退进展的作用。

❼Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med, 1994, 330: 877 – 884.
限制膳食蛋白和控制血压对慢性肾病进展的影响(肾病膳食调整研究组专题报告)。

❽Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetic mellitus: Guidelines based on current evidence. Ann Intern Med, 2001, 135: 1079 – 1083.
按现有资料,为2型糖尿病患者高血压提出的治疗原则。

❾Kidney Foundation DOQI Guidelines. Available at http://www. kidney org/professionals/doqi/index. cfm.
公布检索肾病基金会DOQI指导原则的网址。

❿Herlitz H, Harris K, Risler T, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: The Nephros Study. Nephrol Dial Trans, 2001, 16: 2158 – 2165.
ACE抑制剂和钙通道阻滞剂对肾病进展的影响。

⓫Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, et al. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. J Hypertens, 2000, 18: 89 – 95.
欧洲慢性肾病缬沙坦研究组提出的缬沙坦与贝那普利联合治疗慢性肾病的报告。

⓬Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparision of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 1999, 33: 694 – 701.
无钙磷酸盐结合剂盐酸西福利美(磷能解)与乙酸钙治疗血透析病人高磷酸盐血症。

⓭Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. Ann Intern Med, 2003, 138: 98 – 104.
普伐他汀对轻度慢性肾功能减退病人心血管事件的二级预防作用(专题研究报告)。

推荐阅读

Bardin T. Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 48 – 54.
慢性肾衰竭时的肌肉和骨骼症候,包括肾源性纤维化皮病。

Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetics. N Eng J Med, 2001, 345: 910 – 911.
2型糖尿病时末期肾病的预防,本文是作者为编辑部写的权威评述,总结本期同时发表的3项对照研究,证明血管紧张素受体阻滞剂除降压作用外,对2型糖尿病和微白蛋白尿/蛋白尿病人的肾脏另有保护作用。

Kurtzman NA (ed), Keane WF (guest ed). Progression of renal disease. Semin Nephrol, 2001, 21: 533 – 602.
有关肾病进展的专刊,复习肾内肾素-血管紧张素-醛固酮系统在肾脏初期损伤后肾病发展中的作用,对该系统作出不同反应的遗传基础亦有讨论。

Pereira BJG. Optimization of pre-ESRD care: The key to improved dialysis outcomes. Kidney Int, 2000, 57: 351 – 365.
末期肾病(ESRD)的一级预防及其并发症的二级预防,特别是心血管病的发病率和死亡率问题,并存疾病在此阶段亦甚常见,但都是可能预防的。

Trivedi HS, Brooks BJ. Erythropoietin therapy in pre-dialysis patients with chronic renal failure: Lack of need for parenteral iron. Am J Nephrol, 2003, 23: 78 – 85.
慢性肾衰竭病人透析前注射红细胞生成素治疗贫血,无需再注铁剂。

Yu HT. Progression of chronic renal failure. Arch Intern Med, 2003, 163: 1417 – 1429.
复习降压药、他汀类药物和限制蛋白对慢性肾衰竭发展的影响。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,游亚东,莫凌菲 校)

第118章
不可逆性肾衰竭的治疗

Nina Tolkoff - Rubin
Nelson Goes

与其他形式的末期脏器衰竭不同,肾衰竭的独特处是它有以下3种形式的治疗:(1)血液透析;(2)腹膜透析;(3)肾移植。这些肾补偿疗法(renal replacement therapy;RRT)各有特定风险和效益。

上世纪40年代末,Kolff首先以血液透析治疗急性肾衰竭。20世纪60年代初,Scribner建立血管进路,使血液透析可以用于慢性(长期)治疗。但是直到1973年,美国国会批准医保方案①为血液透析病人提供资金支持,作为"灾难性疾病"的"终末期肾病"(end-stage renal disease;ESRD)才被正式认可,血液透析也被广泛推行。现在美国约有25万病人接受血液透析,ESRD病人每年约以8%的幅度增长。

近40年来,所有3种方式的RRT,都已获得长足发展。具体选择哪种RRT,要由临床情况和病人意愿来决定。重要的是医生和病人要认识到,各种RRT都是备择项目和相辅相成的治疗方法,使得不同临床情况下的医疗工作更有灵活性。关键是要及早确定进行性肾衰竭病人,使他们在接受教育的基础上,作出适合个人生活方式和医疗情况的选择。未雨绸缪,及早安排,能减少急症住院和并发症,所需支付的费用也大为减低。早期检查评估,还能鉴定潜在的活供体,提前作好移植工作。

血液透析

透析取代肾的两大功能:**清除溶质**和**清除液体**。血液透析(hemodialysis)时,溶质清除主要是由扩散(diffusion),即溶质通过半透膜(semipermeable membrane)由血液清除到透析液中。决定特定物质清除的关键因素是:

1. 分子大小:清除与大小相关,较小的分子更易清除。
2. 特定物质在血液和透析液间的浓度梯度:浓度梯度愈大,扩散发生愈快。
3. 膜表面积:膜表面积大,溶质净转移量增多。
4. 膜通透性:决定于膜的某些特征,如孔隙大小,电荷,四级构象(quaternary conformation)等。
5. 血液和透析液流速:流速高,溶质清除多,特别是透析液与血流方向相反时,跨膜梯度最大。

通过对流(convection)也能清除溶质,溶质在主体流量中的运动,与液体一起被清除(溶剂曳引作用)。溶质的对流性质量传递(mass transfer)在常规血液透析中未必起显著作用,但在高通量透析和持续静脉-静脉血液过滤(continuous venovenous hemofiltration,CVVH)中,对流是能起到明显作用的。

血液透析时通过超滤(ultrafiltration)清除液体,超滤率决定于跨越透析膜的静水压梯度,即**跨膜压力**。向血流区间增加正压,或向透析膜的透析液侧施加负压,可使超滤增加。透析期间需调整超滤速率,以使液体清除达到要求。

血液透析机有3个主要部件:(1)透析器(dialyzer)即透析膜;(2)血流调节泵;(3)透析液发送系统。此外还有很多安全装置,监测动脉和静脉压,离子浓度,透析液温度,以及空气和血液的渗漏(图118-1)等。

多数情况下,溶质是和液体同时清除的。但在常规血液透析时如做激烈超滤,病人常诉述肌肉痉挛性疼痛和恶心呕吐。不但如此,液体积极清除期间,还可因系统性血管阻力减低,而使血压下降。把超滤与透析分开,可以有效清除液体,也使血流动力学稳定性得到更好保持。如以单纯超滤法(isolated ultrafiltration)(即无透析液时的血液滤过)使渗透改变减低,血管阻力即可充分保持,这样在液体大量转移时发生

①Medicare指美国社保局为65岁以上老人提供医疗保险的方案。——译者

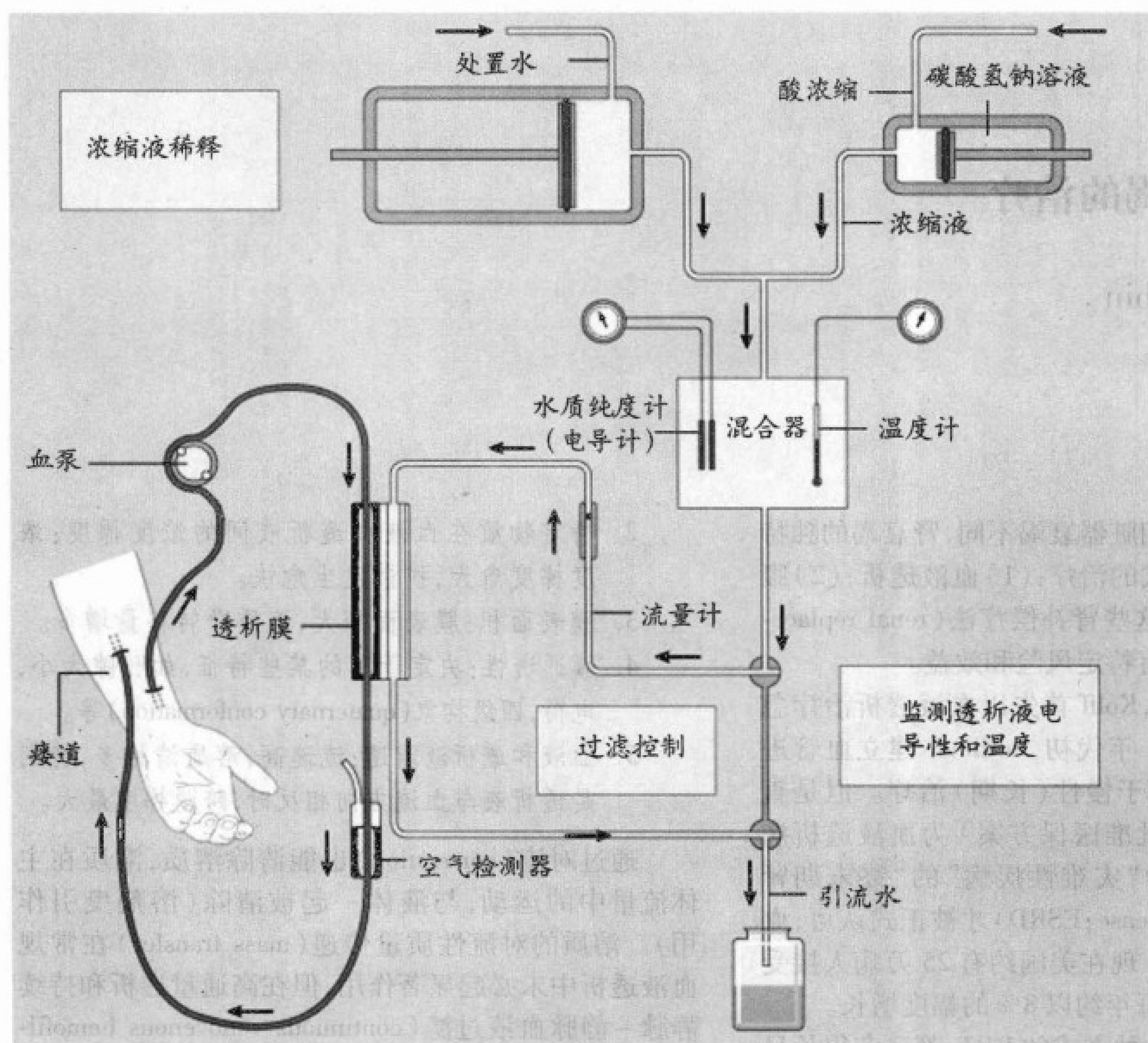


图 118-1 血液透析：处置水与浓透析液混合。透析液围绕中空纤维透析器流动，与血液流经透析器的方向相反。装有电脑的超滤控制装置调节液体清除。

低血压的情况就较少。

血液透析机（人工肾）

中空纤维的透析器，是由无数平行毛细血管道构成的。血液流经毛细血管，透析液则流经包围在毛细血管外的滤毒罐（canister）（图 118-1）。

透析膜（dialysis membrane）是透析器的必要部件。最初是以铜纺（cuprophane）制成的，它是纤维素（cellulose）衍生物。对小分子的清除性能极佳，但对中等大小分子的清除就很差。血液与这些膜接触，可使炎症和凝血级联反应被激活。补体旁路（alternative pathway of complement）也可因与透析膜的接触而被激活，致使粒细胞活化。血小板活化因子在补体激活膜中的生成也增多。

炎症和凝血途径激活，产生明显临床影响。急性症状是病人发生胸痛、背痛和气短，应用纤维素膜时尤甚。慢性炎症时激活，也能发生 β_2 - 微球蛋白（β_2-microglobulin）聚集和一种只在长期血液透析病人中有过记载的淀粉样变性（amyloidosis）。这种与透析有关的淀粉样变性，伴有腕管综合征（carpal tunnel syndrome）、弥漫性关节病、溶骨性损害和病理骨折等改变。而以聚碳酸盐、聚砜、聚丙烯腈（polyacrylonitrile）或聚甲基丙烯酸甲酯（polymethylmethacrylate）制成的合成膜，促炎作用小，对较大分子的扩散性清除作用较大，超滤效率也较高。

急性肾衰竭病人存活率，似受透析膜类型的影响。铜纺膜与合成膜的比较研究证明：以合成膜进行透析的病人，不但存活率提高，急性肾衰竭后肾功能恢复也更快，而死于脓毒症的则较少。

进路

反复进行透析，必须与循环接通。动静脉瘘（AVF）是血液透析“金标准”接通方式，即把桡动脉与头静脉吻合，再使前臂浅静脉“动脉化”（arterialization），使血流量能达到 400 mL/min。与 AVF 有关的

最常见问题是不能成熟,特别是有末梢血管病和糖尿病的患者。因此所有慢性肾病(CKD)患者都要保留非利臂(nondominant arm)不做静脉穿刺,并在病人拟作血液透析很久以前作好AVF,因为瘘管一般要经6~8周才能成熟。美国启用血液透析病人中,有合适的永久性血管进路的不到一半。透析前择期安排好永久性通路,可使发病率、死亡率和费用减低。美国肾病基金会/疾病转归质量促进组织(NKF/DOQI)建议:在血清肌酐>4 mg/dL,肌酐清除率<25 mL/min,也就是预料血液透析将在1年内启动时安置AVF。

不能建立自身AVF的病人,可用合成动静脉移植物(AVG),但它发生血栓形成和感染的风险都高于瘘管。第三种选项是应用双腔导管,最好放置在颈内静脉,有一段管道在皮下穿行。放置在锁下静脉的导管,发生静脉血栓形成和狭窄的风险较大。

血管进路感染

在皮下穿行的隧管与循环建立直接而便捷的联系,但发生感染和凝固的风险也很高。细菌主要来自皮肤和管座,而血管进路感染性并发症,又是血液透析病人发病和死亡的主要原因,他们的所有菌血症中,73%是由此途径获致的。

经过一定时间,留置导管的内表面即有由蛋白聚糖(proteoglycan)复合物构成的生物膜覆盖,它可以成为微生物生长的灶区。任何限制生物膜形成的有效措施,都能使与导管有关的感染减少。导管内血栓,是病原体生长的另一重要灶区。因此应用抗凝剂防止导管阻塞,也有利于导管相关性感染的预防。

如果病人发生可能与导管有关的菌血症,就应从导管和末梢静脉取血培养,并予经验性抗生素治疗。如病人已有系统性脓毒症候,血流动力学情况已不稳定,应立即撤管,只有在抗生素治疗至少48小时后血培养已为阴性并已退烧后,才能再为插管。

导管更替(catheter salvage)即利用导丝更换导管的工作,只有在血流动力学情况稳定,病人无发热,经过48小时以上治疗,出口部位和隧管皆无感染迹象,血培养阴性的情况下,才能进行。可能存在与导管有关的感染时,如经过最初24小时抗生素治疗仍未改善,就应撤除导管,待病人无热、培养阴性已历48小时,再另插管。

血管进路感染,大多都是葡萄球菌引起的,死亡率、复发率和转移性并发症发生率都很高。在抗甲氧西林葡萄球菌发生率高的单位,一般是用万古霉素(vancomycin)。但不加区别地长期应用万古霉素,也应制止,以防再出现抗万古霉素的金黄色葡萄球菌和肠球菌。

抗生素治疗立即收效的病人,治疗至少应持续2~3周。撤管后菌血症或真菌血症持续存在,或有心内膜炎、脓毒性关节炎、骨髓炎、硬膜外脓肿以及其他转移性感染迹象的病例,应进行长期(4~8周)抗生素治疗。

抗凝

病人血液因与透析膜和管道接触,可使凝血连锁反应激活。为防止血液透析径路血液凝固,一般需用肝素。但肝素的应用可能引起几种并发症,如出血和由肝素诱发的血小板减少。

出血风险高的病人,也可在不抗凝的情况下进行血液透析。但无肝素透析血流速度要高,常以生理盐水冲洗透析系统。很多病人因发生抗心磷脂(anticardiolipin)和狼疮抗凝抗体(lupus anticoagulant antibodies)而处于易凝状态(procoagulant state),有些是因同型半胱氨酸(homocysteine)水平增高而使透析机和血管进路有血块形成。

透析液

透析液(dialysate)是钠、钾、钙、镁、氯化物和葡萄糖的平衡溶液,以碳酸氢盐为缓冲剂。透析时钠浓度一般保持在135~140 mEq/L。在血液透析的部分时段里,钠浓度可暂予提高,以抗衡由于尿素浓度迅速下降造成的细胞内高渗透压性(hyperosmolarity),即所谓钠模拟作用(sodium modeling)。由于尿素从细胞外间隙的清除速度较快,细胞内渗透压相对较高,促使液体从细胞外向细胞内转移,可能在血液透析期间发生低血压和中枢神经系统症候(透析失衡综合征,dia-lysis disequilibrium syndrome)。钠模拟有助于防止血液透析期间低血压、肌痉挛、恶心呕吐、头痛和惊厥的发生。待血液透析结束时,钠浓度再由程控恢复到正常范围。预防透析失衡综合征,也可应用甘露醇(mannitol)。

水质

由于每次血液透析时病人都要接触大量水分,因此必须保证水的纯净,剔除铝、氯胺、内毒素和细菌等物。利用碳滤材可以清除能引起急性溶血的氯胺之类有机毒素。

供水中为使浮悬的胶体物质沉降,常加铝剂。长期接触铝,可致透析痴呆(dialysis dementia)。严重骨病和抗红细胞生成素贫血,也与铝中毒有关。因此用于制备

透析液的水分,必须去铝。经过反渗透(reverse osmosis)或去离子处理的水,即能有效清除铝、氟化物和铜。

并发症

血液透析期间的并发症

除血管进路问题外,血液透析时最常见的并发症还有低血压、肌痉挛、恶心呕吐、头痛和胸痛等。

虽然液体清除过多,是低血压最常见的原因,但如液体补偿后低血压仍持续存在,就应注意排查其他可能病因,如脓毒症,心肌缺血,心包压塞,心律失常,活动性出血等。此外,为防止低血压,透析前可能要先停用降压药。

空气栓子(air embolus)是血液透析时最可怕的技术操作性并发症。虽然透析机中有空气检测器,但由于导管反复分离,仍有发生气栓的可能。患者可能出现骚动、咳嗽、呼吸困难和胸痛。一旦疑及此症,应立即给病人调整体位,使左侧居下,让空气滞留在右心室,并以100%氧吸入。

血液透析的长期并发症

贫血

贫血(anemia)的发生与CKD的进展平行。与CKD相关的贫血,一般是正常色素和正常细胞性贫血。血液透析开始时,约2/3病例的血细胞比容(hematocrit)水平已<30%。NKF/DOQI确定的血红蛋白目标是11~12 g/dL。贫血如未治疗,可使心血管性发病率和死亡率增加,患者可能出现认知障碍,运动和执行简单任务的能力下降等。红细胞生成素(erythropoietin)生成减少,是CKD病人发生贫血的主要原因。还有很多原因也能引起贫血,如红细胞寿命缩短,尿毒症性红细胞生成抑制,铁吸收不良所致铁缺乏,胃肠出血,多次采取血样的失血,血液透析时的损失等。透析能清除叶酸,故需补充叶酸。感染、炎症、恶性病变和甲状旁腺激素水平增高等,也能抑制红细胞的成熟。供水铝污染,应用含铝的磷酸盐结合剂,都可发生铝中毒,长期血液透析、铁储备正常的病人,可能以此而发生小细胞性贫血。

贫血的治疗

应用红细胞生成素,同时补充铁储备和叶酸,治疗伴随的感染,能有效矫治慢性肾病的贫血。红细胞生成素治疗未效的最常见原因,除炎症和感染问题外,就是铁供应的不足。补充铁储备的最好方法是静脉注射铁剂。有些铁制剂因有葡聚糖(dextran)而能引起严重变态反应(包括过敏性休克)。现在较新出品的铁剂,以蔗糖代替葡聚糖,副作用似较少,据认为,转铁蛋白(transterrin)饱和水平(血清铁/总铁结合力×100%)<20%,即应启动铁剂静脉注射疗法。

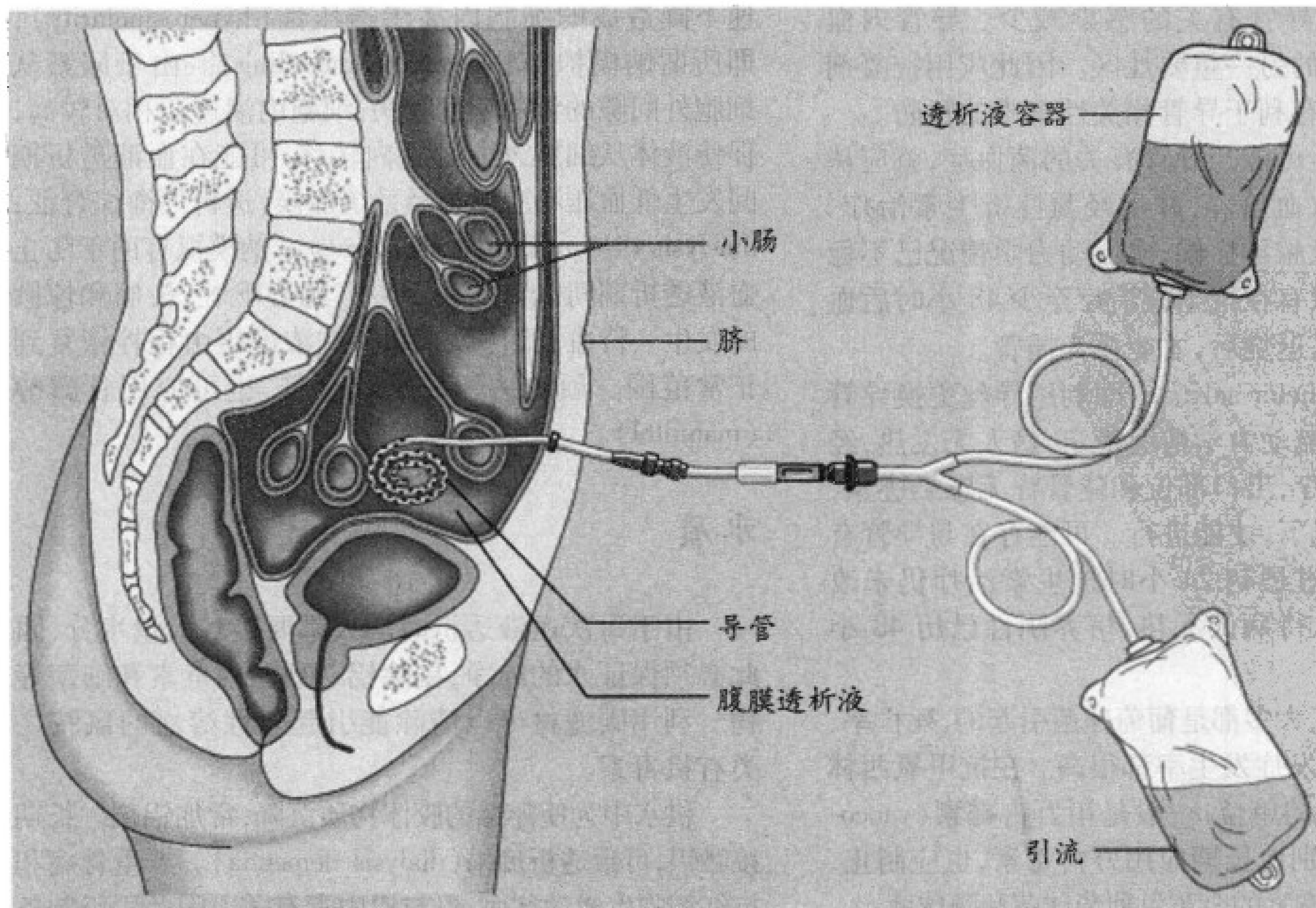


图118-2 腹膜透析示意图。

红细胞生成素治疗已有不少不良效应包括急进性高血压(accelerated hypertension)报道。还有发生癫痫和血管进路血栓形成的记载。高血压与血栓形成似与血细胞比容水平及其增长速度直接相关。皮下注射时,红细胞生成素需用较小剂量,使血细胞比容提升的水平较小。

营养不良

低白蛋白血症(hypoalbuminemia)与透析时死亡率增高有关。白蛋白水平 <3.0 g/dL,2 年死亡率可由预期水平的20%增至40%。前透析期分解代谢增强、食欲不振和严重膳食限制,可使去脂体重(lean weight)减轻。启动透析后,一般食欲都会改善,蛋白摄入量至少应建议每日 1.2 g/kg,热量总摄入 35 cal/kg。水溶性维生素包括叶酸等可因透析而匮乏,故应补充。

慢性肾病与心血管病

心血管病(CVD)是慢性肾病(CKD)患者最重要的死亡原因。接受透析和同种肾移植的病人,约50%死于 CVD。约 2/3 CKD 病人有糖尿病和高血压,但原发性肾病(如肾小球肾炎)患者中,CVD 和死亡率是增高的。特别是 45 岁以下较年轻病例,相对风险最大,心脏病死亡率约比一般群体高出 100 倍。

启动透析的病人,心脏主要改变是左室肥大,并常伴有心室扩张、动脉僵硬(特别是主动脉)和冠状动脉硬化,钙化亦甚突出。透析中的 CVD 病人,有些危险因素与一般人群是相似的,但有些危险因素则与尿毒症相关,如贫血,血容量增高,心包病,氧化应激,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia),炎症性标志物如 C 反应蛋白增加等。

矿物质代谢紊乱在 CKD 病人的心血管异常中,也被认为有重要影响。很多研究指出血清磷增高(>5.5 mg/dL)和钙磷乘积($Ca \times P$) >56,与血液透析病人死亡率相关。电子束体层摄影(electron-beam tomography)证明:ESRD 的青年人中,冠状动脉和主动脉钙化极为突出。据信这与钙磷乘积增高和钙摄人增多有关。由此提出的新问题是:高磷酸盐血症的治疗和当用含钙还是不含钙的磷酸盐结合剂。

肾脏补偿疗法的指征

何时开始透析,应根据病人的症状和体征,而不是血尿素氮(BUN)或血清肌酐的绝对水平。现在认为,在残余肾功能相对较高时开始透析,发病率和死亡率较低。早期启动透析的好处是:不致发生营养不良、液体负荷过重,因长期接触高磷、β_2 - 微球蛋白和其他尿毒症毒素而发生的不利效应亦可减少。

伴有心电图改变的血钾增高(利尿剂、离子交换树脂和膳食限制皆已无效),是透析的绝对指征,以免发生危及生命的心律失常如室性心动过速、心室纤颤、心搏停止等。同样,静脉注射利尿剂已无功效的容量负荷过重,也是开始透析的指征。嗜睡加重,注意力不集中,恶心,食欲不振等,都可能是晚期肾衰竭的反映,也可能是须以透析治疗的尿毒综合征的表现。要在尚未发展到尿毒症性脑病、惊厥、昏迷或已有心包炎、心包压塞之前,即行介入。急症血液透析费用更高,因为这些病人一般都还没有血管进路,病情较重,常需长期住院。

透析剂量

虽然急性启用透析,能防止由尿毒性并发症所致的死亡,但在美国,慢性透析病人的死亡率仍高(每年约20%)。年龄、并存疾病(如糖尿病和 CVD)、营养状态和感染等,对这些人的死亡率增高肯定有重要影响。但是同样可以肯定的是:透析病人的转归,也与透析剂量和是否足够有关。

美国透析协作研究(NCDS)是一次里程碑性前瞻性随机研究,这项研究证明:尿素的时间平均浓度(time-averaged concentration)和由蛋白分解率决定的营养状态,是决定血液透析时发病率和死亡率的重要因素。透析时间长和让病人在营养良好状态下透析,比 BUN 低、透析时间短的效果要好。由此可以得出的主要启示是:对透析的量化评估和给予充分透析,影响病人的转归。但是把剂量增加到每周 3 次以上,似亦无明显好处。●

应根据病人身材大小和蛋白摄人情况,拟定血液透析方案。尿素已被用来代替清除率,因为它能反映肾脏对尿毒性小毒素的清理效能。血液透析是否充分,已有不同定量评估方法提出。最常用的是尿素减低率(URR)和尿素动态模型(Kt/V)。URR(100 × [1 - 透析后 BUN/透析前 BUN])的优点是简捷明了,但它未考虑尿素是由超滤清除的,同时也不能以尿素来评估营养状态。Kt/V 把这两方面都考虑进去了,因此是确定稳定型长期透析病人透析是否充分的更好方法。

Kt/V 是无维数式(dimentionless formula),确定每次治疗时由尿素分布容积规范的尿素清除分数。K 是透析机清除,t 是透析治疗的时间,V 是尿素分布容积,大致相当于全身水分。只要提供一些简单的临床信息(透析前/后体重,超滤容积,血细胞比容,透

析前/后 BUN 和透析机清除率）就可由电脑软件程序进行计算。NKF/DOQI 为减少尿毒并发症和住院时间而推荐的标准是 Kt/V >1.2，URR >65%。

连续肾补偿疗法

危重肾衰竭病人血流动力学情况常不稳定，分解代谢亢进（如脓毒症，严重烧伤，脑损伤，肝衰竭，外伤）需要大量液体（如营养，抗生素）。重症监护室（ICU）病人可能需要安排常规血液透析。但是低血压（部分由于液体和溶质迅速清除）往往成为常规透析的障碍。加之肝衰竭、脑外伤和昏迷病人，不能耐受由血液透析造成的渗透压迅速改变，可能引起严重脑水肿和脑疝。反之，在持续性肾补偿疗法时，液体清除慢，溶质清除是依靠对流（溶质曳引）而不是扩散，因此不会造成渗透压改变。

CVVH 是最常用于持续 VVT 的方法。这种泵基系统需接通中心静脉（双腔导管），血流在 150～200 mL/min 间。血液在压力驱送下，流经高通透性膜的一侧，水分和分子量约 40 kD 的溶质都能通过该膜。但与血液透析不同，血流滤过时，尿素、肌酐和磷酸盐也以同样速率被清除（对流清除）。滤液弃去，液体损失由含血浆主要晶体成分生理浓度的溶液取得部分补偿，由输入或输出血液管道灌入（视稀释前还是稀释后方式而定）。但如因分解代谢亢进，应行进一步清除，可加做扩散性透析，即由透析液区间送入透析溶液。

为保持 CVVH 径路通畅，一般都需抗凝。为此应用肝素也是可以的，但很多病人出血风险甚高，不宜选用肝素。有一种有效抗凝方法，即滤过前应用一种无钙枸橼酸补偿液。钙由另一中心管道输注，注意监护以防血钙过低。枸橼酸在肝中代谢为碳酸氢盐。如病人不能代谢枸橼酸，就会发生阴离子间隙代谢性酸中毒（anion gap metabolic acidosis）。还要注意游离钙（低）与总钙（高）间的解离情况。钙解离发生，是因为总钙测定包括与枸橼酸结合的钙。严重肝衰竭病人可能发生枸橼酸中毒。他们中间，很多血小板减少、有凝血障碍的病人，能耐受不用含碳酸氢盐补偿液抗凝的 CVVH。

尽管 CVVH 能清除大量液体，使血流动力学情况更为稳定，代谢和酸碱调控效应极佳，但是目前还没有从随机研究中得到证据，证明 CVVH 在对急性肾衰竭病人的存活率上，比间歇性血液透析更好。现在已经发现的是：CVVH 剂量［超滤率 >35 mL/（kg·h）］似与危重急性肾衰竭病人存活率的改善有关，急性和慢性情况都是如此。❷

未来展望

夜间或每天血液透析，优点明显，如改善溶质清除，可使血清磷酸盐和中等大小分子获得极佳控制。不仅如此，血压也能得到良好控制，需用药量减少。夜间血液透析可在家每周实施 6～7 夜，时间长短不一，视要求的睡眠长度而定（一般总共 6～12 小时）。由一位家属来实施，病人亦可在中心站通过闭路电视进行监护。现在仍未确定的是增加透析剂量，能否改善病人的转归。

腹膜透析

美国 ESRD 病人 20% 以上、英国 50% 以上正在接受不卧床持续腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis，CAPD）。有些研究显示：在对病人年龄和并存疾病（comorbid）进行校正后，CAPD 存活率与血液透析不相上下，但却有不少潜在优点：腹膜透析无需安排血管进路，而这对糖尿病人、年幼儿童和严重血管病患者，实在是一项重大挑战。腹膜透析无需抗凝即可进行，故发生出血的风险较少。由于腹膜透析是一个缓慢、持续的过程，因此也不会发生血液透析时的血流动力学和渗透压转移。不仅如此，CAPD 还有一些突出优点：可以培训病人在家自行操作，给人以独立自主的感觉；腹膜透析在膳食的食盐、钾、蛋白和水分等要求上也比较宽松；对儿童来说，如能作腹膜透析，显然是治疗首选，无需屡受针刺之苦，最重要的是使患儿还能在透析中继续生长。

腹膜透析是以病人自身的腹膜清除废物和水分（图 118-2）。成人进行腹膜透析时，一般是以含有生理浓度电解质的透析液，矫治酸碱和电解质紊乱，并由腹膜导管向腹腔灌入不同浓度的葡萄糖。每次交换留置一定时间（3～6 小时不等），即将液体引出，再重复此过程。溶质从体内清除，是依靠血液和腹膜液间形成的浓度梯度，从而通过腹膜进行扩散。向透析液中加入浓度增高的葡萄糖，就可取得渗透性超滤（osmotic ultrafiltration）。此时葡萄糖产生的渗透压就能将溶质从细胞外液和组织曳引到腹腔液体中。但交换期间由于葡萄糖的吸收，净超滤率也会减低。

血液透析时透析器特征是由制造厂商确定的，腹膜透析时透析膜特征，则因人而异。因此作好腹膜透析，必须把握病人腹膜的特性。腹膜平衡试验（peritoneal equilibration test，PET）是一种临床半定量试验，常

用于腹膜转运功能的检测。常规 PET 是以 2.5% 溶液 2 L，留置 4 小时，测定 0、2、4 小时血浆和透析液中肌酐，得出平衡比。还可由 PET 测定水的净清除量，即检查 4 小时透析液中葡萄糖与 0 时之比。根据透析液与血浆肌酐比，一般可将病人分为以下类型：

1. 高效转运个体：这类人透析液/血浆肌酐比高，肌酐和尿素很快通过腹膜取得平衡。但由于透析液中葡萄糖迅速吸收，也会使清除液体的渗透梯度丧失。因此高效即快速转运个体溶质清除效率极佳，超滤则嫌不足。一般适合短时留置、多次交换的透析方式；自动循环调控机即可达成。可在夜间病人睡眠时进行这样的交换。
2. 低效转运个体：这类病人透析液/血浆中肌酐与尿素比低，反映溶质跨越腹膜取得平衡的过程慢。故以高容积(透析液)、长留置增加扩散的方式最为适合。这类患者的优势是超滤和液体清除效能都极佳。转运效能一般的个体，两种类型的腹膜透析即 CAPD 和自动循环机治疗都可适用。

腹膜透析剂量

很多研究都已充分证实：小溶质清除是提示腹膜透析病人存活率的关键因素。因此，NKF/DOQI 为腹膜透析提出的指导原则是要求尿素的目标 Kt/V 为 2 周，肌酐清除目标是 60 升/(周 · 1.73 m^2 体表面积)。但是现在的趋势是认为小溶质清除与病人转归的关系，很大程度上是由残余肾清除率决定的。很多研究都未能证明腹膜清除对病人转归有独立影响，至少是在临床工作周常用剂量范围内(Kt/V 1.8)。● 因此有必要对清除目标进行重新评估。现在可以肯定的是：残余肾功能和腹膜透析在延长病人存活时间上，生理意义并非同等的，因此要千方百计，使残余肾功能尽可能保持更长时间，避免各种肾毒作用，如非类固醇抗炎药(NSAID)，碘造影剂，氨基糖苷类药物等。

并发症

感染

腹膜透析技术虽有进步，但感染仍是困扰 CAPD 病人的最常见问题，也是插管和停止治疗的最常见原因。感染可以发生在：(1)出口处，出现脓性或血性引流物，红斑，压痛，硬结等；(2)导管皮下隧道周围，发红、肿胀或压痛；(3)腹腔内(腹膜炎)。如病人出现腹痛，透析液混浊，即应想到腹膜炎。患者常有发热和恶心呕吐。体检腹部常有压痛和反跳痛。主要诊断条件是腹腔液中细胞数。腹膜炎病人白细胞计数一般都在 100/mm^3 以上，并以中性粒细胞为主。真菌和分枝杆菌感染时可以淋巴细胞居多。及时发现和治疗这些感染，是防止感染再发或转为顽固性致需撤管的关键。

出口处和隧道感染，大多都是金黄色葡萄球菌所致。表皮葡萄球菌虽是腹膜炎的常见病原，但在出口和隧道感染中只居次位。初步经验治疗应覆盖革兰阳性细菌。口服抗酶青霉素、氟喹酮类、TMP-SMZ 或头孢菌素，皆甚允当。万古霉素则不宜用于一线治疗，除非是抗甲氧西林的金黄色葡萄球菌感染。

鼻部携带的金黄色葡萄球菌，已被认为是出口和隧道感染的危险因素。莫匹罗星(mupirocin)鼻膏涂布于出口处，每 4 周用药 5 日，每日 2 次，可使出口处感染发生率明显减少。

表皮葡萄球菌是 CAPD 病人发生细菌性腹膜炎的最常见细菌，一般都是污染所致，如因无菌操作失误致有皮肤细菌带入。近来引用的分离系统(disconnect system)，已使腹膜炎的总发生率明显减低，特别是表皮葡萄球菌引起的。约 5% ~8% CAPD 腹膜炎是假单胞菌引起的，常难清除，因能在导管形成生物膜，并常使导管不可用。防止生物膜形成，可能是今后治疗假单胞菌和真菌感染的重要环节。同样，真菌感染也是很难清除的，尽管现已不乏适当的真菌治疗。因此很多单位都已拟定这样的方针：一旦诊断真菌性腹膜炎，立即撤除腹膜透析管。

腹膜炎的第 3 个重要来源是腹内病变，来自憩室穿孔、阑尾破溃、胰腺炎、妇科病等。主要诊断线索是培养有多种肠道细菌存在，特别是透析液中有厌氧菌出现。腹部 CT 扫描，有助于病损解剖部位的确定。虽然无症状病人也可在腹膜透析时见到游离气体，但游离气体的存在，仍应想到脏器穿孔的可能。关键是要迅速确诊，必要时直接转住外科。

已发现很多抗生素治疗 CAPD 腹膜炎，都能收效。当前的治疗原则是推荐以一种第一代头孢菌素加有抗假单胞菌作用的第三代头孢菌素(如头孢他啶〈ceftazidime〉)腹内注射，作为初期经验性治疗。保留万古霉素，用于真正的抗甲氧西林细菌；不用氨基糖苷，则意在保存残余肾功能。但也有很多医师鉴

于第一代头孢菌素治疗常无效或致复发,主张初期治疗仍应启用万古霉素,同时等待培养和药敏回报。

其他并发症

机械问题也可能发生,如由于网膜包围、管腔因血块或纤维素块充塞而致导管功能失常,导管游走,大量透析液使腹内压增高而致腹疝形成等。还可能发生很多代谢并发症,如由于葡萄糖负荷大所致高血糖和高甘油三酯血症,体重增加,蛋白流失(特别是腹膜炎时)等。由于腹膜透析需每日多次交换,因此要从长远角度评估病人顺应性,还要肯定病人有可靠经济来源,不致陷于医疗费支付拮据的困境。

未来展望

腹膜透析的主要优点之一是腹膜的生物相容性(biocompatibility)。但透析溶液则在酸性和高渗透压性上是生物不相容性的(bioincompatible)。不仅如此,葡萄糖高浓度已证明不但会引起代谢改变,还能抑制白细胞功能,并因晚期糖化终末产物的产生而使腹膜的长期功能受到影响。现已发现含7.5%艾考糊精(icodextrin)的透析液,是高渗葡萄糖安全而有效的代用品,用作渗透剂。这种新的葡萄糖多聚体,是代谢为麦芽糖而不是迅速吸收,对超滤失败者(高效转运个体)尤为有效。应用葡萄糖代用品,能使因长期应用葡萄糖而致的一些并发症减少,保存腹膜功能。含氨基酸溶液能否作为营养来源和有效渗透剂,也在研究中。

肾移植

肾移植(renal transplantation)成功,能使病人获得最佳生命质量:从限钾限水生活中解脱出来,自由旅行和工作,肾功能恢复正常,也使代谢异常和贫血得到矫治。不仅如此,与血液透析比较,肾移植还可使糖尿病和非糖尿病者的存活率提高。

1975年以来,同种异体尸肾移植的1年存活率,已从约50%剧增至2000年的约90%。活供体同种肾移植的1年存活率,已由88%提高到93%。活供体移植的半存留期已由13年持续增长至21年,尸体同种移植也由8年增至14年。这些资料都是强的松、环孢菌素和硫唑嘌呤年代的统计数字,他克莫司(tacrolimus)、麦考酚酸(mycophenolate)、西罗昔司(sirolimus)之类新药尚未常规应用,因此这些药物广泛应用后还能得到怎样的提高,尚待评估。

过去25年来在移植上取得的非同寻常的进步,是很多因素带来的,包括器官保存和外科技术的广泛提高,组织分型和交叉互配的进步,免疫抑制剂的改善,以及认识到排异与感染密切相关,因此要使免疫抑制疗法更为安全有效,必须同时加强抗感染工作(第298章)。

由于肾移植使病人生命从质和量上都能得到最佳改善机遇,因此应早为病人谋划,特别是糖尿病者,如能找到合适的活供体,可直接进入先占性移植(preemptive transplantation)。1型糖尿病和肾病患者的理想RRT方式是先作有血缘关系的活供体肾移植,再作尸体胰或胰岛移植。如无活供体奉献,就应争取同由一尸体供体同时完成胰和肾移植。虽然胰移植成功,也不能改变长期糖尿病已发生的大血管和微血管性并发症,但能改善血糖控制和生命质量,防止视网膜病和自主神经病的发展。肾移植后的胰岛细胞移植,现正研究中。

移植前受体检查

可能接受肾移植的人,必须是已发生不可逆的末期肾衰竭,并无活动性感染及癌症证据。除周密病史和体检外,必须注意病人合作程度,排除精神病、吸毒、酗酒等难以处置的情况。

心血管并发症已成为肾移植病人发病和死亡的主要病因。CVD的高发率,是移植前(如糖尿病、高血压)和移植后(如免疫抑制剂的代谢并发症)因素的共同影响。因此周密的心血管随访极为重要,包括应激试验和影像检查,如有缺血征象,应做冠状动脉造影。这点对糖尿病人尤为重要。由于CKD病人中,钙化性主动脉瓣狭窄和高血压发现日多,因此应做超声心动图,检查瓣膜区和心脏的收缩与舒张功能。

同样,颈动脉和末梢血管也要注意检查,因为新肾是与髂血管吻合的。新肾的输尿管可能植入受体膀胱,也可利用病人自己的输尿管。如疑为神经源性膀胱(neurogenic bladder),或有梗阻性尿路病史,可能还要进一步检查。只有潜含长期抗菌药抑制无效的持续性感染时,才需做两侧肾切除。

必须了解引起肾衰竭的内在病因,帮助确定移植

时间,同时也能就今后新肾复发问题向病人说明。对Goodpasture综合征、系统性红斑狼疮和中性粒细胞胞质抗体阳性的血管炎病等患者,应在临床和血清学表现皆已静止后,再进行移植。现已发现很多原发性肾小球病,会在同种移植肾中复发,包括局灶性节段性肾小球硬化,膜性肾小球肾炎,膜增生性肾小球肾炎,IgA肾病等。糖尿病性肾病也可能在肾移植后复发,但肾/胰联合移植即可防止。肾和肝联合移植,能治愈草酸病(oxalosis)。

有些传染病,也应作为受体检查的一部分,受到重视。人类免疫缺陷病毒(HIV)和乙肝、丙肝血清学检查,都应列入。现在抗反转录病毒治疗已很有效,HIV阳性已不是移植的绝对禁忌证。但是这种情况下移植也只能作为试用项目推出,因为现在还不清楚长期免疫抑制治疗会对HIV有何影响,而透析也是很好的选项。丙型肝炎病人,虽然肾移植比透析好,但他们的主要发病和死亡原因是肝衰竭。因此重要的是作好移植前的分期工作,包括肝活检、病毒负荷、甲胎蛋白、CT扫描(检查肝癌及门脉高压)等。还应探索肝/肾联合移植的可能。移植后可能需做聚乙二醇干扰素(pegylated interferon)和利巴韦林(ribavirin)联合治疗,但应注意监护,一般都耐受不佳。移植后干扰素治疗可能激起同种移植排异反应,也许是对MHC和不同细胞因子基因的上调所致。应用利巴韦林,可能发生严重溶血性贫血。

纯蛋白衍生物(PPD)皮试新发阳性病例,最好移植前即予治疗。移植前PPD阳性,既往有病史或胸片阳性,应予异烟肼治疗(移植后1~2月开始)。

还应注意病人过去是否接触过水痘。如移植前水痘效价阴性,可作免疫接种。如接种后水痘抗体仍为阴性,或未作接种,则应对病人特别标记,一旦接触水痘或带状疱疹,应即给予水痘带状疱疹免疫球蛋白,因为免疫抑制宿主可能发生暴发性水痘,而有肺浸润、胰腺炎和肝病发生。

来自有粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)流行的热带地区的病人,也要特别关注。应作类圆线虫效价测定,如为阳性,也应在免疫抑制前先予治疗,否则移植后可能发生暴发性病变。同样,来自血吸虫病流行区的病人,移植前也应作好诊断和治疗。

活供体

肾移植的可能来源有二,即活供体和尸体供体。对尸体供体的需求,远远超过器官供应,现在美国大部分地区所有血型的尸体肾移植排队时间,都在3~4年间。这是推动活供体的主要动力。现在在做的肾移植中,50%以上都来自活供体。首先最重要的是,活体捐赠一般都是安全的,当然也不能排除发病的可能。但无论短期还是长期展望,都比尸肾移植要好。第三,来自无遗传关系的活供体统计数据提示:无关活供体移植的结果,与一单元型亲本互配的情况是相等的,移植物1年存活率达92%。这也提示器官质量与遗传互配的亲密性同样甚至更为重要。无关活供体像所有活供体一样,重要的是不但要由内科医生对内科病情作出全面检查,还要由精神病医生对精神状况进行周密检查,检查要与受体(病人)分开,单独进行,以保证供体的捐助确是出于自愿,是利他主义的奉献而不是被强制的。

供体对捐赠肾的长期和短期风险,都要有明确的了解,包括立即存在的手术风险(死亡率0.05%),以及疼痛、缺勤时间、发生静脉炎或肺栓子、尿路感染、创口感染和肺炎的可能等。留下一肾的长期风险有发生蛋白尿的风险稍见增高,外伤机会,剩余孤肾发生癌症等。虽然捐肾后也有发生慢性肾衰竭的报道,但多数情况下,不会对长期病死率有何影响。

促使活供体库增加的动力之一,是经过精心选择的对象,有可能在腹腔镜下完成供体肾切除术。这样就有可能缩短住院时间,更快恢复,也能更快恢复工作。但是由于解剖变异,不是所有供体都能作此手术。所有供体都须周密检查,长期严密随访。

组织分型

组织分型(tissue typing)是移植检查的关键内容。患者(受体)必须接受血型相容供体的移植物,以防发生超急排异反应,在手术台上立即出现不可逆性移植物丧失。但供受双方的Rh因子不必求同。

为主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex;MHC)编码的基因,是已知最富多态性基因之列(第42章)。在同一种属内,即有数量超常庞大的等位基因(同一基因的可变形式)。由于每个人至少都有12个基因为MHC蛋白编码,因此两个无亲缘关系的人,很少会同有一套相同的MHC蛋白。这些MHC基因的遗传是共显性(codominant),即父母各给子女遗传一套MHC基因(单元型,haplotype)。这些抗原在排异过程中似起关键作用。

所有可能受体的供体，都要作 HLA 分型。虽然一般都是血清学检查，但以 DNA 为基础的分型技术也应用日多。重要的是要测定受体的致敏性（即受体血清中预成 HLA 抗体水平）。这些抗体一般来自过去移植物、妊娠或输血。肾移植前的关键试验是最终交叉配试（final crossmatch），即以供体细胞与受体血清进行的依托于补体的细胞毒性测定。交叉配试阳性，不可移植，以免由于预成抗体的存在，发生超急排异反应。

排异

排异（rejection）仍然是移植的"软肋"，急性排异是提示慢性排异的最重要预测因素。20 世纪 80 年代初环孢菌素（cyclosporine）的问世和 90 年代麦考酚酸莫非替尔（mycophenolate mofetil）的推出，已使同种移植存活率大为提高。

同种异体移植排异（allograft rejection）是受体发现供体 MHC 抗原，致使体液和细胞免疫激活而发生的。受体的免疫系统是通过以下两种机制识别供体 MHC 抗原的：

1. 直接识别，即受体 T 细胞对供体细胞表面完整 MHC 分子的识别
2. 间接识别，即受体抗原呈递细胞（APC）对供体 MHC 分子进行处理后，在 MHC Ⅱ 类分子沟中呈递它生成的肽类

T 细胞激活，是发生急性细胞排异的关键。T 细胞被激活，至少有两种信号：信号 1 是 MHC 分子以其抗原肽发出的，信号 2 则是 APC 表面共激分子（costimulatory molecules）发出。如无共激分子，抗原识别是使 T 细胞变得无反应性（anergic）。不仅如此，APC 对黏附分子的表达，还使 APC 得以与 T 细胞结合，时间之长，足以促使 T 细胞活化。T 细胞受体（TCR）一旦识别它的靶抗原，就把信号传递到核，促使细胞激活，合成细胞因子，进行克隆增生。白介素 -2（IL-2）是 T 细胞一种重要生长因子，通过自泌途径（autocrine pathway）促使 T 细胞增生。（细）胞毒性 T 细胞一旦被激活，即释出一种为穿孔素（perforin）的成孔蛋白（pore-forming protein），在靶细胞膜多聚为跨膜通道（transmembrane channels）。丝氨酸蛋白酶之一的粒酶 B（granzyme B）激活胍冬肽酶级联反应（caspase cascade），导致细胞凋亡（细胞编程性死亡）

表 118-1

同种肾移植功能失常的鉴别诊断

即发或迟发性移植物功能失常（1～3 日）
急性肾小管坏死
超急体液排异
尿路渗漏或梗阻
肾动（静）脉血栓形成
原病复发（如 FSGS）
移植后早期（首月）
急性细胞排异
急性体液排异
钙调磷酸酶抑制剂毒性
尿路梗阻
容量缺失
原病复发
晚期急性功能失常
急性排异
环孢菌素或他克莫司毒性
原发病复发
药物性小管间质性肾炎
肾动脉狭窄
感染（细菌性 UTI，CMV，BK 病毒）
血流动力性（容量，ACEI 或 AⅡRB 影响）
慢性功能失常
慢性排异
环孢菌素或他克莫司毒性
肾病复发
新发肾病
尿路梗阻
细菌性 UTI
高血压性肾硬化

AⅡRB = 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂；ACEI = 血管紧张素转化酶抑制剂；CMV = 巨细胞病毒；FSGS = 局灶性节段性肾小球硬化；UTI = 尿路感染。

（apoptosis）。辅助性 T 细胞产生的细胞因子，除作用于 T 细胞外，还作用于其他类型的细胞，如 B 细胞，巨噬细胞，粒细胞，内皮细胞等。被抗原激活的辅助性 T 细胞通过 CD40 配体与 B 细胞沟通，CD40 则使 B 细胞活化，产生同种抗体。

急性细胞排异的标志性改变是小管炎（tubulitis）的出现，即淋巴细胞对小管上皮的入侵（彩页 8 图 118-3）。间质炎症也常见，但非急性细胞排异的特异性改变，因为也可见于感染和药物所致急性间质性肾炎时。重症急性细胞排异时，小血管内皮亦被累及。自免疫抑制新药应用以来，急性细胞排异的临床表现已甚轻微，但也可仍有发热、同种移植物肿胀与压痛、少尿等征象。BUN 和肌酐常增高。为除外梗阻和血管内血栓形成，应作多普勒超声检查。但确诊移植物发生急性功能

失常的其他可能原因,都要考虑到(表118-1)。

抗体在急性排异中的作用,已日益为人关注。超急体液排异(hyperacute humoral rejection)为一临床罕见现象,一旦发生,一般都是在手术台上,立即发生同种移植物的不可逆性坏死。超急排异是受体预先形成的针对供体HLA或ABO抗原的同种抗体(alloantibodies)引起的,但是这种由抗体介导的排异反应,一般都能由周密的交叉配试而得以防止。

近来发现:移植后发生抗供体的细体液反应,与同种移植物的严重损伤有关。也就是说,受体在移植后血清中新发针对供体的胞毒性抗体,手术前并无此物(即移植后交叉配试阳性,而移植前互配原为阴性),急性体液排异就是由它引发的。这些同种抗体可对HLA Ⅰ类或Ⅱ类抗原发生反应。

急性体液排异已发现一种独特的病理改变,即小管周围毛细血管和肾小球中有中性粒细胞出现,并有C4d染色,它是管周毛细血管区厚集的由抗体介导的补体活化的副产品(图118-3)。过去出现这样临床病理特征的病人,植入肾都会丧失。但是早期发现和治疗,已使急性体液排异的预后大为改观。移植前交叉互配阴性,移植后新发供体特异性抗体的病例,以他克莫司、麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil)和类固醇治疗,佐以血浆置换(plasmapheresis)和混合人免疫球蛋白(pooled human immune globulin),收效极佳,约90%病例的急性同种移植物功能失常都能恢复。

免疫抑制

免疫抑制疗法(immunosuppression therapy)的目的是防止同种移植排异反应,但仍要使免疫系统能对感染和恶性损害作出反应。多剂联合疗法能取得协同作用,各药毒性则可减低。移植后排异风险最高,故初期免疫抑制需用大剂量(诱导),以后减量(维持)。排异风险高的受体(儿童,再次移植受体,移植物功能滞后,经产妇,多次输血者)常需诱导免疫抑制。诱导疗法可用多克隆抗淋巴细胞-抗胸腺细胞球蛋白(ATG),或抗胸腺细胞球蛋白、单克隆抗CD3抗体(OKT3),或抗IL-2受体单克隆抗体(巴利普单抗〈basilliximab〉和赛尼哌单抗〈daclizumab〉)。适当进行病毒预防也是必要的,以减少严重巨细胞病毒(CMV)感染和与Epstein-Barr病毒(EBV)有关的移植后淋巴增生病(PTLD)风险。

以不同的抗原制剂(胸腺细胞,淋巴细胞),可以在不同动物(家兔、山羊、马)中促使**多克隆抗体增高**。现在已有很多多克隆抗体制剂供应,在效能、纯度和副作用上都不尽同。胸腺球蛋白(thymoglobulin)是以人类T淋巴细胞对家兔免疫制备的。多克隆抗淋巴细胞抗体诱导治疗用于高危受体(组反应性抗体〈panel reactive antibodies, PRA〉效价高,再次移植)的移植初期,治疗抗类固醇性急性细胞排异,以及作为钙调磷酸酶①抑制剂节用药,用于移植物功能出现迟延的受体。多克隆抗体能引起血清病、骨髓抑制和溶血。还可能激起强烈的细胞因子反应。副作用大多与用于动物免疫的抗原制剂纯度或血清纯净度有关。血清病和过敏反应与以前接触过这种用来提高抗体的动物有关。

OKT3是针对CD3抗原的小鼠单克隆抗体。CD3复合物位于TCR胞质尾区(cytoplasmic tail),TCR信号即由此区传导至胞质。OKT3干扰T细胞功能,是通过对TCR的调节和T细胞的清除取得的。OKT3用于抗类固醇急性细胞排异的治疗,作为诱导剂,OKT3也能引起很多副作用,包括发热、寒战、恶心、呕吐、腹泻、低血压、胸痛、呼吸困难、喘息等,肺水肿亦偶见。这些症状都是OKT3与TCR结合后大量释出细胞因子引起的。OKT3还能引起无菌性脑膜炎,并与严重CMV感染和PTLD发生增多有关。因此适当进行CMV预防亦不可少。

IL-2受体阻滞剂是作用于IL-2受体α链的单克隆抗体。赛尼哌单抗是人源化分子(humanized molecule),由人IgG 1构成,并有一来自鼠抗体的抗原结合区。巴利普单抗是嵌合结构,有鼠可变区和人恒定区。推动这些分子人源化的动力,不只是要减低它们的免疫原性(致免疫性)(immunogenicity),还有功能方面的考虑。因此,与来自小鼠的抗体不同,人源化抗体能激活由抗体引导、细胞介导的胞毒作用,而不致使补体介导的胞毒作用被激活。两种单抗(赛尼哌单抗和巴利普单抗)都只作为诱导剂,用于排异的预防而不是治疗。副作用不大,主要是由于人源性。

现在已有很多免疫抑制剂,可用于维持期排异的预防。常用方案如小量类固醇,麦考酚酸莫非替尔,或硫唑嘌呤与活化T淋巴细胞钙调磷酸酶-核因子(NFAT)抑制剂(环孢菌素或他克莫司)。

---

①caleineurin,依托于钙调蛋白的丝氨酸-苏氨酸磷酸酶。——译者

皮质类固醇有非特异性免疫抑制抗炎作用,用于诱导疗法,维持免疫抑制,大剂量(脉冲式)还可用于急性细胞排异的治疗。皮质类固醇抑制几乎所有已知细胞因子的合成,对免疫功能所需的几种表面分子的合成也有抑制作用。跨越细胞膜,类固醇即与胞内受体蛋白结合,再转移到细胞核,在此与靶基因皮质类固醇反应元件结合。皮质类固醇还能抑制核因子-κB(NF-κB),这是由于它对 I κB α-抑制蛋白的诱导,从而获得灭活胞质复合物中的活化 NF-κB。这种作用能防止关键细胞因子基因的活化,包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和 IL-1。皮质类固醇还能引起很多代谢改变,如糖尿病、高胆固醇血症、骨质疏松、心血管风险增加、肥胖、高血压等,还能引起明显情感波动、激惹和抑郁。

钙调磷酸酶抑制剂环孢菌素和他克莫司,抑制 NFAT 从胞质向核易位。环孢菌素和他克莫司都与胞质中一种亲环蛋白(cyclophilin)结合,再以复合物与钙调磷酸酶结合,抑制其对 NFAT 的脱磷酸化作用,从而防止 NFAT 向核易位(表 118-2)。NFAT 是 IL-2、干扰素-γ、IL-4、TNF-α、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 CD40 配体基因等活化所必需的。环孢菌素和他克莫司水平必须严密监控,以防中毒和排异。钙调磷酸酶抑制剂最重要的非免疫毒性是肾毒作用。

应用钙调磷酸酶抑制剂,可以见到 3 种不同类型的肾功能失常:

1. 输入小动脉收缩所致急性血流动力学效应,可使缺血性损伤和移植物功能滞后更为加剧。由此引起的肾小球滤过率减低是可逆性的,调节用药剂量即可改善。
2. 亚急性至慢性肾毒作用,可能表现为肾小管损害(空泡形成)、小动脉透明变性(hyalinosis)及较慢性期的条纹状纤维化。
3. 血栓性微血管病,表现可与溶血尿毒综合征相似,如内膜增生,纤维素沉积,弓状动脉和小叶间动脉血栓性闭塞等。末梢血涂片可见裂红细胞(schistocyte)征、血小板减少不一定有。此时把环孢菌素改为他克莫司(或他克莫司改为环孢菌素)有时可能有利。

钙调磷酸酶抑制剂的其他副作用还有神经毒性(震颤,意识状态改变,激惹,癫痫发作),高血压,血糖增高,血钾增高,高尿酸血症,痛风,EBV 相关性 B 细胞淋巴瘤(PTLD)发生增多等。环孢菌素和他克莫司都由细胞色素 P450 系统代谢,由肝排出。因此如用与 P450 系统相互作用的药物,就能影响钙调磷酸酶抑制剂水平。医生开药时必须注意:P450 系统抑制剂如大环内酯抗生素,钙通道阻滞剂地尔硫䓬(diltiazem),咪唑(imidazole),三唑抗真菌剂等,都可使钙调磷酸酶抑制剂水平增高。反之,像利福平、苯巴比妥和苯妥英等药,因对细胞色素 P450 酶有诱导作用,可使钙调磷酸酶抑制剂分解增加。此外还有很多相互作用明显的情况也应注意,包括他汀类药物(statins)的横纹肌溶解风险和大多数肾毒药物的相互作用。

麦考酚酸莫非替尔问世以前,**硫唑嘌呤**(azathioprine)一直是移植免疫抑制的基石。硫唑嘌呤抑制 DNA 合成,主要副作用是骨髓抑制(表 118-2)。此外还与癌症相关,特别是皮癌,疣(乳头瘤病毒感染)发生亦增多。硫唑嘌呤由黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)代谢。应用硫唑嘌呤期间,不要同时再用别黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇(allopurinol),因可能发生明显毒性反应。

麦考酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil)选择性抑制淋巴细胞增生。这是嘌呤合成新途径的既定活动,而淋巴细胞,不同于其他类型的细胞,与此关系最为密切(表 118-2)。麦考酚酸莫非替尔的疗效,已为多中心协作的大规模随机盲试所证实,研究证明:可使急性细胞排异发生率减少 50%,OKT3/ATG 的应用也大为减少。主要副作用是胃肠症状(如恶心,上腹不适,腹泻等),减量后一般都能减轻。本品对慢性排异的作用也在研究中。

西罗莫司(sirolimus)结合的亲免素(immunophilin)虽与他克莫司相同(FK 结合蛋白-12,FKBP-12),但西罗莫司-FKBP 复合物不会影响调钙磷酸酶活力(表 118-2),而是与一种激酶结合并抑制其活性,这就是所谓雷帕霉素的哺乳动物靶(mammalian target of rapamycin;mTOR)。西罗莫司抑制 mTOR,就能抑制由同种抗原和细胞因子推动的 T 细胞增生,抑制细胞周期。应用西罗莫司的治疗方案,已证明可使急性细胞排异发生率显著下降。西罗莫司可使血脂增高,还与血小板减少有关。值得注意的是,西罗莫司与钙调磷酸酶抑制剂相互作用,可使后者的毒性增加。

表 118-2

免疫抑制剂

药物	作用机制	副作用
皮质类固醇	多种抗炎作用,IL-1、IL-6、TNF-α 阻滞	感染 高血压 葡萄糖抗性 骨质疏松 血脂增高 青光眼 肾上腺抑制
硫唑嘌呤	嘌呤合成受阻,可能影响 DNA 和 RNA 合成	骨髓抑制
环孢菌素	与亲环蛋白结合,抑制钙调磷酸酶,防止 NFAT 作用于 IL-2 基因;刺激 TGF-β 生成	高血压 葡萄糖耐受不良 肾毒性 多毛症 牙龈增生
他克莫司	与 FKBP-12 结合,抑制钙调磷酸酶,阻止 NFAT 作用于 IL-2 基因	神经毒性 DM 发生率增高(≅20%)
麦考酚酸莫非替尔	抑制 IMPDH,阻断嘌呤新合成途径(对淋巴细胞的选择性)	GI 症状(腹泻) 白细胞减少
西罗莫司	抑制与 FKBP-12 和 TOR 结合,阻断细胞周期的推进	血脂增高 白细胞减少 血小板减少

DM = 糖尿病;FKBP-12 = FK 结合蛋白 12;GI = 胃肠;IL-1 = 白介素-1;IMPDH = 肌苷酸脱氢酶;NFAT = 活化 T 淋巴细胞核因子;TBF-β = 转化生长因子-β;TNF = 肿瘤坏死因子;TOR = 雷帕霉素靶。

今后展望

为改善肾移植的长期转归,防止慢性排异和同种移植物的慢性丧失,以提高肾移植者的长期存活率和预期寿命,已提出很多对策,包括类固醇/钙调磷酸酶抑制剂节减方案,启用作用更强的免疫抑制剂如他克莫司和麦考酚酸莫非替尔或西罗莫司等。

积极控制冠心病危险因素,也能使病人受益,因为冠心病已是这些病人死亡的主要原因。如选用一种他汀类药物,就能使移植病人非致命性心肌梗死和心源性死亡减少。❶

所谓移植圣杯①即耐受性(tolerance),指在不继续进行免疫抑制的情况下,对供体抗原保持无反应性(unresponsiveness)的同时,对第三方抗原仍保有反应能力。虽然在多种小动物模型中,已有过耐受性的证明,但要在大动物模型和人类得到这样的证明是很难的。1990 年有人报道:一位过去因血液病作过同种异体骨髓移植的病人,以后需要从原供体再作肾移植,结果发现得到免疫无反应性,即肾被接纳,无需进行免疫抑制。遗憾的是考虑到骨髓移植成功,必须采取的清髓性预处理(myeloablative-conditioning)的发病率,以及移植物抗宿主病(graft-versus-host)的影响,还不能把这种方法常规用于实体脏器移植,诱导耐受性的发生。但是以非清髓性预处理的方法(也就是比较"温和"的方法)引导混合性造血嵌合状态(hemopoietic chemerism),则不失为一比较实用的疗法,已在啮齿动物、微型猪和非人灵长目动物中成功试用。以上观察,现已延伸到多发性骨髓瘤和末期肾衰竭病人。两位病人以非清髓方案同时接受骨髓移植和肾移植,现在移植后已有 4 年,肾功能正常,无免疫抑制,亦无骨髓瘤迹象。

当然,在诱导耐受性上,还有很有前途的方法,也在研究中,希望既能避开慢性排异,又能免于长期免疫抑制和由此引起的多种后患:药物毒性,感染和癌症风险。

---

①Holy Grail 相传是耶稣最后晚餐时所用的杯(碟)。
——译者

A 级论证文献

❶Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med, 2002, 347: 2010 – 2019.
透析剂量和膜通量在维持血液透析中的作用。

❷Ronco C, Brendolan A, Lupi A, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous heemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. Lancet, 2000, 356: 26 – 30.
不同剂量的持续静脉 – 静脉血过滤对急性肾衰竭转归的影响。

❸Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. The Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. Am Soc Nephrol, 2002, 13: 1307 – 1320.
本文是墨西哥肾脏协作研究组就增加腹膜透析清除对腹膜透析死亡率影响完成的一项前瞻性随机对照研究。

❹Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomized, placebo-controlled trial. Lancet, 2003, 361: 2024 – 2031.
氟伐他汀对肾移植受体心脏转归的影响（多中心协作的随机安慰剂对照试验）。

推荐阅读

Buhler LH, Spitzer PR, Sykes M, et al. Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohematopoietic chimirism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease. Transplantation, 2002, 74: 1405 – 1409.
多发性骨髓瘤和末期肾病患者在暂时性淋巴造血嵌合现象后诱导的肾同种移植耐受性。本文报道 2 例在未作清髓预处理后进行适配骨髓和肾联合移植获得成功。

Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med, 2000, 342: 1478 – 1483.
因终末期肾病进行透析的青年人，常有冠状动脉钙化并有进行性发展。

Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 – 1996. N Engl J Med, 2000, 342: 605 – 612.
1988—1996 年美国肾移植后移植物存活率的提高，活体亲缘移植半存留期从 12.7 年增至 21.6 年，尸肾移植由 7.9 年延至 13.8 年。

Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of the hemodialysis access. Kidney Int, 2001, 60: 1 – 13.
有关血液透析进路感染性并发症的综述。

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med, 2002, 346: 580 – 590.
改善肾移植后长期转归的方法（综述）。

（王贵才 译；王小磊，莫凌菲 校）

第119章
肾小球病

Gerald B. Appel

总论①

美国有肾功能失常的人数在1100万以上,主要病因是肾小球病(glomerular diseasea)(包括糖尿病)。截至2000年,美国进入终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)计划的病例数已达35以上,大多都是肾小球病所致。单是糖尿病性肾损害,就已累及千百万人,是美国ESRD的主要病因,每年政府为此支付的费用在数十亿美元以上。从世界范围来看,与感染性病原体有关的肾小球病如疟疾、血吸虫病等,也是重大卫生问题。人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型和丙型肝炎病毒等病毒所致肾小球病在美国和世界其他地区的出现,也使人们对这种肾小球损伤形式和机制深为关注。肾小球损伤表现不一,自无症状性显微镜下血尿和蛋白尿至突发性少尿性肾衰竭。有些病人由于大量液体潴留而以末梢和眶周水肿为其肾小球损害症候,有些病人则只有慢性肾衰竭的隐匿、缓渐的症候。

肾小球损伤机制差异极大。虽然发生血尿和蛋白尿的某些机制可能是共同的(如肾小球电荷障壁的丧失),但引起这种损害的病变性质则很不同。有些肾小球病如糖尿病和淀粉样变性时,肾小球毛细血管壁结构和生化都有改变。有些患者是免疫介导的肾损伤,如由于循环中免疫复合物的沉积(肾小球基膜〈GBM〉抗体局部聚集),或为其他机制所致。

组织病理学术语

肾小球是肾脏滤过的基本单位,为输入小动脉分支形成的吻合性毛细血管丛所构成。100万肾小球约占肾重5%,肾小球毛细血管滤过面积约为2 m^2。GBM对循环中大分子,既是大小也是电荷的选择性障壁。肾脏病变波及所有肾小球的,称为**弥漫性**(diffuse)或**普遍性**(generalized),如只有某些肾小球受累,则为**局灶性**(focal)。就单个肾小球而言,整个肾小球丛都受累及为**全球性**(global),如只局部受累则为**节段性**(segmental)。常用修饰性定语有**增生性**(proliferative)、**硬化性**(sclerosing)、**坏死性**(necrotizing)等(如局灶性和节段性肾小球硬化,弥漫性全肾小球增生性狼疮性肾炎等)。毛细血管外增生或**新月体形成**(crescent formation)则是肾小囊内巨噬细胞、成纤维细胞、增生性上皮细胞和纤维蛋白聚集而成的。一般说来,任何形式的肾小球损害如有新月体形成,即提示预后不良。肾小管和肾小球间组织瘢化即肾间质纤维化,对所有肾小球病来说,也是预后不良的表征。

肾小球病的临床表现

有些情况可以提示肾实质病源出肾小球,如尿沉渣中有红细胞管型和异形红细胞发现,尿中有大量白蛋白排出等。每毫升尿中排出红细胞数 >500 ~1000,即为异常;红细胞通过肾小球毛细血管壁和肾小管时形态发生畸变,则提示肾小管损害。红细胞管型是红细胞通过肾小球管壁而陷于肾小管腔蛋白性基质中时形成的,亦为肾小球病的表现。

正常人每天由尿排出的白蛋白量 <50 mg。虽然尿蛋白排出增多也可能是循环中异常蛋白(如多发性骨髓瘤时的轻链)的滤出,或为近端肾小管功能缺陷,未能把正常滤出的小分子量蛋白(如 β_2-微球蛋白〈β_2-microglobulin〉)回收,但蛋白尿(准确说是"白

①原文无此标题,根据本章各级标题层次补拟。
——译者

蛋白尿")的最常见原因仍是肾小球损伤。与肾小球病有关的蛋白尿,轻重不一,自每日数百毫克至30克以上不等。有些病变如轻微改变性肾病综合征时,尿中蛋白以白蛋白为主;有些病变如局灶性硬化性肾小球肾炎和糖尿病时的蛋白尿,虽亦以白蛋白为主,但还有很多分子量较大的蛋白。

表 119-2

肾病综合征病因

特发性、原发性肾病综合征	发生率(%)
轻微改变型	5~10
局灶性节段性肾小球硬化	20~25
膜性肾病	25~30
膜增生性肾小球肾炎	5
其他增生性和硬化性肾小球肾炎	15~30

肾病综合征

肾病少尿综合征的经典定义是尿中白蛋白排出量>3~3.5 g/d,并有低白蛋白血症、水肿和高血脂。实际上,很多临床医生所说"肾病少尿范围"蛋白尿,是不考虑病人是否还有此综合征的其他症候的,因为它们也都是蛋白尿引起的。

低白蛋白血症(hypoalbuminemia)部分亦为尿蛋白流失所致。但它还由于近端肾小管对滤过白蛋白的分解代谢,还有白蛋白在体内的再分布。尿蛋白流失量、血清白蛋白水平和其他严重白蛋白继发性影响之间,关系不是很确切,部分亦可由此解释。

肾病综合征时的盐与容量潴留,至少是通过两种主要不同机制发生的。按经典理论,是蛋白尿引起低白蛋白血症、血浆渗透压(oncotic pressure)减低和血管内容量缺失的。以后由于肾灌注不足,激起钠潴留激素系统如肾素-血管紧张素-醛固酮轴作用,促使肾脏对钠与容量潴留的增加。而在静水压正常、渗透压减低的末梢毛细血管,则在Starling力作用下,发生跨毛细血管性液体渗漏和水肿。但有些病人作过血管内容量测定,发现容量是增加的,肾素-血管紧张素-醛固酮轴则处于抑制状态。一侧蛋白尿动物模型发现肾单位远端部位有原发性肾性钠潴留,也许是对心房利钠因子(atrial natriuretic factor)之类激素的回应失常所致。这里只是发生蛋白尿的肾对钠和容量的潴留,因为此时动物尚未发生低白蛋白血症。因此肾病少尿患者的容量潴留,可能也是肾内局部因素引起的。

表 119-1

肾小球病时的血清补体水平

补体水平减低的肾小球病
- 链球菌感染后肾小球肾炎
- 亚急性细菌性心内膜炎、脏器脓肿、分流性肾炎
- 系统性红斑狼疮
- 冷球蛋白血症
- 特发性膜增生性肾小球肾炎

血清补体正常的肾小球病
- 轻微改变型肾病少尿综合征
- 局灶性节段性肾小球肾炎
- 膜性肾病
- IgA 肾病
- Henoch-Schönlein 紫癜
- 抗 GBM 病
- 低免疫急进性肾小球肾炎
- 结节性多动脉炎
- Wegener 肉芽肿病

近来的流行病学研究已清晰揭示肾病综合征患者,发生动脉硬化性并发症风险增加。多数肾病患者低密度脂蛋白(LDL)胆固醇和总胆固醇增高,高密度脂蛋白(HDL)胆固醇减低或正常。肾病综合征时,脂蛋白(a)(Lp〈a〉)也会增高,病情缓解时恢复正常。肾病患者还常处于超凝状态(hypercoagulable state),易患深静脉血栓静脉炎(thrombophlebitis)、肺栓塞和肾静脉血栓形成。

肾病患者的初步评估,应由实验室检查确定患者是原发性、特发性肾病少尿综合征,还是与某一系统性疾病有关的继发性病因。常用的筛检试验如糖尿病的空腹血糖和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin)试验,胶原血管病的抗核抗体,血清补体(筛检很多由免疫复合物介导的病变)等(表 119-1)。冷球蛋白、乙型或丙型肝炎血清学检查、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗 GBM 抗体和其他试验,对适选病人可能也有意义。排除继发病因之后,成人肾病的治疗常需做肾活检,以确定肾小球受累形式。肾病综合征是成人进行肾活检的常见原因。在很多研究中,就特异诊断、预后和治疗而言,严重蛋白尿和肾病综合征都被列为很可能由肾活检受益的一类。有些(如老人)成人肾病综合征的疾病谱稍有不同,对他们来说,肾活检也是对治疗和预后的最佳启示(表 119-2,表119-3)。

表 119-3

与特定病因有关的肾病综合征
("继发性"肾病综合征)

系统性疾病
- 糖尿病
- 系统性红斑狼疮和其他胶原病
- 淀粉样变性(淀粉样物 AL 或 AA 相关性)
- 血管炎-免疫性疾病(混合性冷球蛋白血症,Wegener 肉芽肿,急进性肾小球肾炎,多动脉炎,Henoch-Schönlein 紫癜,结节病,Goodpasture 综合征)

感染
- 细菌性(链球菌感染后,先天性和二期梅毒,亚急性细菌性心内膜炎,分流性肾炎)
- 病毒性(乙肝、丙肝、HIV 感染,传染性单核细胞增多症,巨细胞病毒感染)
- 寄生虫性(疟疾,弓形体病,血吸虫病,丝虫病)

药物性
- 金,汞,重金属
- 青霉胺
- 非类固醇抗炎药(NSAID)
- 锂剂
- 甲乙双酮,三甲双酮
- 卡托普利
- "街头"海洛因
- 其他(丙磺舒,氯磺丙脲,利福平,甲苯磺丁脲,苯茚二酮)

变应原,毒液,免疫接种

肿瘤相关性
- Hodgkin 淋巴瘤和白血病-淋巴瘤(轻微改变型损害)
- 实体瘤(膜性肾病)

遗传和代谢病
- Alport 综合征
- Fabry 病
- 镰状细胞病
- 先天性(芬兰型)肾病少尿综合征
- 家族性肾病综合征
- 甲-髌综合征
- 部分脂营养不良

其他
- 妊娠相关性(包括子痫前期)
- 移植物排异反应
- 血清病
- 急进性高血压性肾硬化
- 单侧肾动脉狭窄
- 过度肥胖-睡眠性呼吸暂停
- 反流性肾病

特发性肾病综合征

轻微改变型

轻微改变病(minimal change disease)亦称**零改变病**(nil disease)和**狼疮样肾病**(lipoid nephrosis),是儿童最常见的肾病综合征型,成人特发性肾病综合征中,此型约占 5% ~10%。某些药物(非类固醇抗炎药〈NSAID〉、锂剂)的不良反应和某些肿瘤(Hodgkin 病、白血病)时亦可见到类似组织学改变。患者常以眶周和末梢水肿出现,水肿与蛋白尿有关,尿蛋白量一般皆在肾病范围。成人还可发现高血压和镜下血尿,发生率各约 30%。但尿沉渣中未见有红细胞管型。很多成人病例有轻至中度氮质血症,可能与低白蛋白血症和血管内容量缺失有关。补体水平和血清学试验皆正常。

真正的轻微改变型病变时,组织病理学特点是光学显微镜(LM)下,肾小球未见有何病变。肾小管则可因吸收脂蛋白而有脂类小滴聚集(故旧称**类脂性肾病少尿**)。免疫荧光染色(IF)和电子显微镜(EM)检查(图 119-1)未发现免疫型沉积。电镜下 GBM 正常,但几乎所有毛细血管袢的脏层上皮足突(foot processes)皆已消失或"融合"。

轻微改变型肾病综合征常呈缓解和复发的病程经过,另予治疗仍可收效。皮质类固醇治疗 8 周,

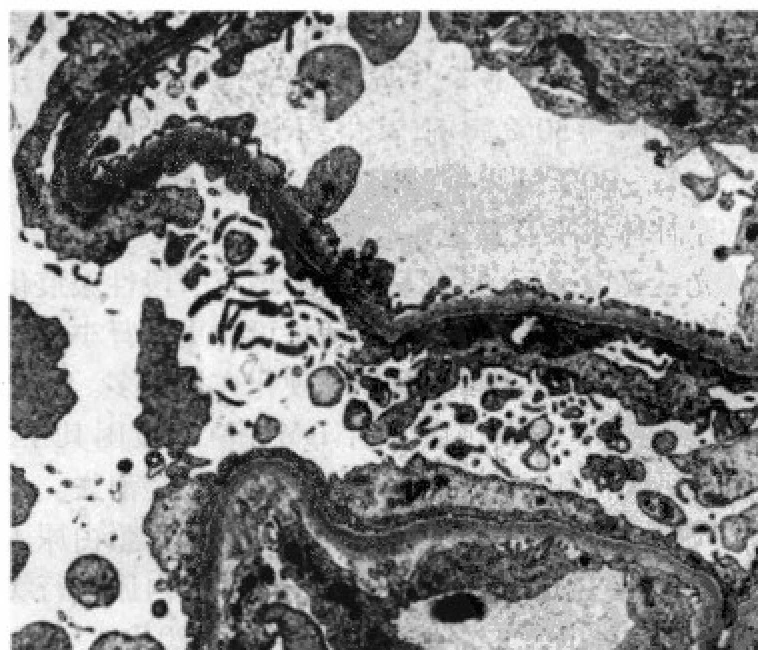


图 119-1 轻微改变型病变。电子显微镜照相显示足突广泛消失及脏层上皮微绒毛转化。无电子致密物沉积(醋酸双氧铀〈uranyl acetate〉,枸橼酸铅,原大 ×6000)。

90% ~95%儿童肾病综合征皆可缓解。成人收效率稍低,如以泼尼松每日(60 mg)或隔日(120 mg)治疗,2月后抽减,约75% ~85%病例可望收效。成人治疗收效较慢,除非治疗已达16周,不能轻易认为类固醇治疗无效。类固醇治疗收效后,抽减应从缓,以1~2个月时间完成。但无论儿童还是成人,皮质类固醇停药后,轻微改变型病变都可能再发。成人患者1年内复发率约30%,5年内为50%。多数医生对初次复发病例,仍按初次发病时的方案治疗。第3次复发和对皮质类固醇已有依赖性的病例(泼尼松剂量减至某一水平时蛋白尿就会复发)可作2月疗程的烷化剂(alkylating agent)治疗。环磷酰胺(cyclophosphamide)和苯丁酸氮芥(瘤可宁)(chlorambucil)皆可收效,前者剂量可用到2 mg/(kg·d)。约50%病例的肾病综合征经此治疗缓解期可延长至5年以上。但皮质类固醇依赖性病人,收效率较低。亦可以小剂量环孢菌素[4~6 mg/(kg·d)疗程4个月]代替烷化剂,但本品可能有肾毒性,复发率亦较高。

局灶性节段性肾小球硬化

成人肾病综合征患者,约20% ~25%经活检发现为局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis,FSGS),也是黑人最常见的特发性肾病综合征。组织学诊断可能是特发性的,也可能继发于其他多种病因(如滥用海洛因、HIV感染、镰状细胞病、肥胖、膀胱尿反流肾脏、孤肾或残余肾有关损害)。

特发性FSGS病人常以无症状性蛋白尿或水肿出现。虽然就医时2/3病人已有肾病综合征,但蛋白尿则为1~30 g/d不等,一般皆为非选择性。高血压约见于30% ~50%病例,其中约半数患者有镜下血尿。20% ~30%病人就诊时肾小球滤过率(GFR)已减低。补体水平及其他血清试验则皆正常。

光学显微镜下,只有一些肾小球有节段性瘢痕化区。随着肾功能的下降,反复活检可见更多肾小球出现节段性硬化性损害,全肾小球硬化亦见增多。免疫荧光染色肾小球硬化区常有IgM和C3被困其中。电镜显示无沉积物,只有脏层上皮细胞足突消失。

FSGS如不治疗,病程一般即为进行性,蛋白尿不断加重,GFR逐渐减低。只有少数病人蛋白尿自行缓解,多数未治患者最终都将在起病5~20年后进入ESRD。

FSGS的随机对照试验还很少见,但一般说来,肾病综合征如能持续缓解,就不大可能发展为ESRD,而未能缓解的肾病综合征则是可能发展的。近来以皮质类固醇和细胞毒性药物进行的更积极、持续更久(6~12个月)的免疫抑制疗法,收效甚佳,肾病综合征缓解率达40% ~60%,肾功能亦得以长期保存。另据对类固醇已有抗性(对其他胞毒剂亦常如此)的病例所作随机对照盲试,环孢菌素4 mg/(kg·d)4~6个月,可使肾病综合征获得较大缓解,发生长期肾衰竭的较少。移植肾中,局灶性硬化复发的病例可达30%,一般都伴有循环中通透性因子(permeability factor)水平增高。

膜性肾病

膜性肾病(membranous nephropathy)是美国白人最常见的特发性肾病综合征。它也可能与感染(梅毒、乙型和丙型肝炎)、系统性红斑狼疮、某些药物(金盐)和某些肿瘤(实体瘤与淋巴瘤)等有关。主要以蛋白尿和水肿出现。高血压及镜下血尿亦非鲜见,但患者就诊时,肾功能和GFR一般皆正常。虽然从肾小球免疫沉积物中已发现补体,但血清补体水平仍正常。膜性肾病是与高凝状态和肾静脉血栓形成有关的最常见肾病综合征形式。膜性肾病患者如有突发性胁腹痛、肾功能破坏或肺病症状,应立即检查肾静脉血栓形成和肺栓塞。

光学显微镜下,肾小球毛细血管袢常变硬变粗,但无细胞增生。电镜可见整个毛细血管袢上皮下都有电子致密物沉积(图119-2)。

大系列报道里,10年时的肾脏存活率大多在

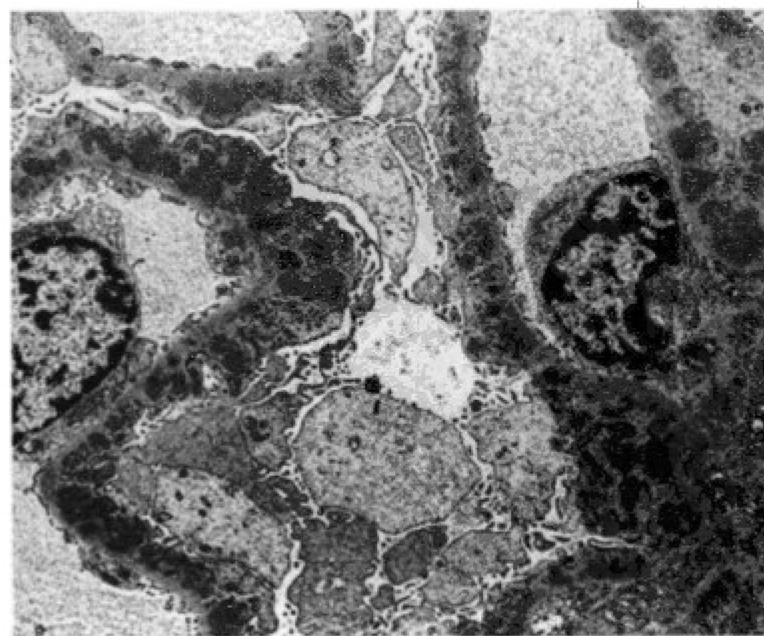


图119-2 膜性肾小球病。超微检查可见膜上有无数由基膜突起分隔的排列紧密的电子致密沉积物(醋酸双氧铀,枸橼酸铅染色,原大×2500)。

75%以上。自动缓解率约20%～30%。临床治疗试验还会面对缓慢发展和自动缓解的干扰。很多以皮质类固醇治疗膜性肾病的较早研究,得出的结果互相矛盾。近顷以皮质类固醇及细胞毒性药物口服(环磷酰胺或苯丁酸氮芥)每月交替使用总疗程6个月的对照试验,发现总缓解率较高,肾功能保存时间也较好。荟萃分析(meta-analysis)证实特发性膜性肾病应用细胞毒性药物,确有功效。随机对照试验证明环孢菌素(cyclosporine)可使肾病综合征缓解增多。[1]

膜增生性肾小球肾炎

膜增生性或系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangiocapillary glomerulonephritis, MPGN)是不常见肾小球病,在肾活检中只占很小一部分。光学显微镜下,肾小球损害形式与某些感染性病原体(丙肝病毒)、自身免疫病(系统性红斑狼疮,SLE)和肾小球内凝血病等时所见相似。所有这些刺激都被认为能促使肾小球系膜细胞沿毛细血管壁向外生长,而使GBM被割裂。Ⅱ型MPGN即致密沉积物病,亦称自身免疫病,因有作用于C3bBb的自体抗体(IgG抗体,C3肾炎因子),即旁路C3转化酶(alternate pathway C3 convertase)。致密沉积物病时,由于此酶降解被制止,补体活化和消耗均增高。

MPGN的成人病例,大多以蛋白尿或肾病综合征出现。Ⅰ型MPGN时,血清补体水平间歇性减低,而Ⅱ型MPGN和C3水平则是经常性减低的。多数研究都发现各型MPGN的病程和预后都相似。治疗MPGN,曾试用皮质类固醇和其他免疫抑制药,以及抗凝剂和抗血小板剂,据一项对成人MPGN的随机对照试验,尚未发现任何治疗确有效验。

急性肾小球肾炎

病理生理

急性肾小球肾炎(acute glomerulonephritis)的已知发病原因包括各种感染性病原体如链球菌感染和致心内膜炎细菌,自身免疫病如SLE时的免疫复合物沉积,循环中作用于GBM的抗体损伤作用(如Goodpasture综合征)等。无论引发病因如何,光学显微镜下急性肾小球肾炎皆以肾小球细胞量增多(hypercellularity)为特征。它可能是炎症细胞浸润所致,也可能是肾小球内留居细胞的增生,或两种因素都有。入侵的炎症性中性粒细胞和单核细胞像留居细胞(resident cells)一样,都能通过介质(包括各种氧化剂、趋化剂、蛋白酶、细胞因子、生长因子等)损害肾小球。有些因素如转化生长因子β(transforming growth factor-β)则被认为与特发性肾小球硬化和慢性肾小球损害有关。

急性肾小球肾炎病人常以GFR减低和氮质血症、尿少、高血压和尿沉渣中活动性改变等肾炎症候出现。高血压是血管内容量扩增引起的,虽然肾素水平就容量扩增程度而言,可能已失之偏低。患者可能发现尿色发黑或可可色,尿沉渣改变显著。内含红、白细胞和各种管型包括红细胞管型(erythrocyte casts),因为肾小球损伤,细胞成分得以逸入Bowman腔(肾小囊腔)和远端肾小管。虽然很多急性肾小球肾炎病人都有蛋白尿,有时甚至达到肾病少尿范围,但多数病人尿中白蛋白流失程度都较低,特别是GFR已明显减低时。

IgA肾病

IgA肾病原来认为是一种罕见的良性肾小球病(Berger病),现在则认为它是世界各地最常见的特发性肾小球肾炎(在欧洲和亚洲一些地区,约占原发性肾小球肾炎的15%～40%),而且显然能发展为ESRD。有些地区对尿路改变较轻的病例亦常做肾活检,他们的资料也证明IgA肾病发生率甚高。美国有些医疗中心报导的数字是约占所有原发性肾小球肾病的20%,男多于女,20～30岁时发生最多。

免疫荧光显微镜检查肾小球有IgA沉积,无论是显性(dominant)还是共显(co-dominant)免疫球蛋白,IgA肾病的诊断皆可成立。C3与IgG沉积亦有报道。光学显微镜下,自轻度系膜增生至新月体性肾小球肾炎不一。最常见的改变则是系膜细胞量增多。电镜下则可发现系膜和系膜旁皆有免疫型致密沉积。IgA肾病时主要抗体似为来自分泌性黏膜系统的多聚IgA1,但其作用的抗原究竟是病毒、膳食成分还是其他物质,绝大多数病例仍无所知。

IgA肾病常以无症状性镜下血尿和蛋白尿出现(成人最多),亦可于上呼吸道或其他感染后出现肉眼血尿(儿童则以运动后出现最多)。IgA肾病经过不一,有些病人几十年间GFR未见下降,有些则发生肾病综合征、高血压和肾衰竭。所有病人中,约20%～

50%有高血压。血清 IgA 水平增高约见于 1/3～1/2 病例,但与病程经过无相关性。

IgA 肾病时提示转归不良的因素有:(1)起病年龄大;(2)无肉眼血尿;(3)高血压;(4)持续性严重蛋白尿;(5)男性;(6)血清肌酐水平增高;(7)组织学征象为高度增生、硬化或为肾小管肾间质损害和新月体形成。肾存活率 10 年时 80%～90%,20 年为 70%～80%。移植病人中,植入肾出现形态学复发的百分数甚高,但因此而丧失移植物者也不常见。

由于 IgA 肾病的发生机制可能与抗原异常刺激致使 IgA 生成增多有关,以后则有免疫复合物在肾小球沉积,治疗即据此进行。为防止抗原刺激,治疗包括广谱抗生素(如多西环素〈doxycycline〉),扁桃体切除,膳食调整(如剔除谷胶〈gluten〉)等,但一般皆无功效。多数内科医生只对那些发展为肾衰竭风险最高的病人进行治疗。免疫抑制剂的效益仍远未明确。但是对照研究提示皮质类固醇能使某些病人的蛋白尿和进行性肾衰竭减轻。对新月体型 IgA 肾病已用细胞毒性药物治疗。虽然在试用鱼油以减轻蛋白尿和延缓病情进展的研究上,结果还不一致,但迄今最大的试验已证明每天 ω3 鱼油 12 g 对防止肾衰竭是有好处的。

Henoch-Schönlein 紫癜

Henoch-Schönlein 紫癜(HSP)以小血管炎和关节痛、皮肤紫癜、腹部症状为特征,同时伴有急性肾小球肾炎,组织病理学改变与 IgA 肾病相似。HSP 主要是儿童病变,但成人亦有发生。循环中虽有含 IgA 的免疫复合物,但尚无感染性病原体或变应原被确认为本病病因。

组织病理学改变与 IgA 肾病相似,可见皮肤小血管炎伴有 IgA 沉积的白细胞破碎性血管炎(leukocytoclastic angiitis)。临床表现(第 284 章)包括皮肤、胃肠、风湿和肾脏等方面。皮肤损害常以踝部斑疹开始,向小腿发展,有时可至上肢和臀部。斑疹变黑、融为紫癜性损害,常能触及。胃肠症状如腹部痉挛性疼痛和腹泻,其次是恶心呕吐。病情最重者可出现黑便和血性腹泻。膝、腕、踝关节虽常感疼痛,但真正关节炎实甚罕见。不同脏器系统受累症状可能同时亦可单另发生,第 1 年中一再复发者不少。

像 IgA 肾病一样,HSP 亦无肯定有效的治疗。皮疹、关节痛和腹部症状常能自行消失。有些腹部症候严重的病例,曾以大剂量皮质类固醇短程治疗。肾小球受累甚重者,按严重 IgA 肾病论治,可能有益。虽然 HSP 病人大多都能完全恢复,但肾炎或肾病少尿表现较重和肾活检时肾小球损害较重的病例,远期预后不佳。

链球菌感染后肾小球肾炎

急性链球菌感染后肾小球肾炎(acute post-streptococcal glomerulonephritis,PSGN)可以急性肾炎综合征出现,亦可表现为孤立性血尿和蛋白尿。PSGN 可能呈流行性,亦可为散发性,主要为儿童疾病,但成人中亦确有严重病例发生。本病最常见于冬季咽炎发生后,但任何部位的链球菌感染以后皆可发生此症,亚临床性病例远多于临床病例。

PSGN 急性期为免疫复合物病,特征为有针对链球菌抗原的抗体生成,免疫复合物和补体都定位于肾。只有感染 A 族 β 溶血性链球菌的某些致肾炎株(nephrotogenic strains),才会发生 PSGN。

光学显微镜下,肾小球明显增大,肾小囊常被占满。细胞量增多,病初数周是由于单核细胞特别是多形核细胞浸润,还有肾小球细胞成分的增生。由于肾小球细胞量增多,毛细血管腔常被挤占。有些病例出现毛细血管外增生和新月体形成。免疫荧光镜检可见毛细血管壁有 IgG、IgM 和补体(特别是 C3)粗粒沉积。电镜下沿 GBM 可见上皮下有类似驼峰的典型圆顶样电子致密物继续沉积。

多数病例都是检查发现血尿、蛋白尿和高血压而诊断的,其中在链球菌性咽炎后经过 10 日至数周或链球菌性皮肤感染后经过更长潜伏期后发生的,只是少数。疑为链球菌感染处的咽和皮肤培养,常非 A 族 β 溶血性链球菌阳性。各种抗体(如抗链球菌溶血素 O〈"抗链"O〉〈ASLO〉[①]和抗透明质酸酶〈AHT〉)以及抗链球菌抗原的链酶抗体系(包括 ASLO、AHT、抗链激酶、抗 DNA 酶)等抗体效价皆常增高,但是在一段时间内效价改变更能提示近期链球菌感染。继发于咽炎的 PSGN 病人 95%以上抗体效价阳性,链球菌皮肤感染所致者,阳性率亦达 85%。急性肾小球肾炎发作期间,90%以上病人血清总溶血补体和 C3 水平皆减低。

链球菌感染后经过一段潜伏期发生急性肾炎症候,并有链球菌抗体效价改变和血清补体水平减低的典型病例,再做肾活检对诊断亦无何助益。多数病人的 PSGN 皆为自限性,数周后肾功能即可恢复,高血压

---

①国内常略作"ASO"。

——译者

消失。蛋白尿和血尿消失较慢,可能历时数月。治疗为对症性,即降压药控制血压,利尿剂消除液体潴留。

肾小球肾炎并有心内膜炎和脏器脓肿

已从急性和(或)慢性细菌性心内膜炎(第310章)病人中,发现不同肾小球损害。虽然栓塞现象可能导致肾缺血和梗死,但常见的改变则是免疫复合物性肾小球损害。前抗生素时代,多数心内膜炎都是草绿色链球菌引起的,有些病例兼有局灶性和弥漫性的增生型肾小球肾炎。以后由金黄色葡萄球菌所致急性心内膜炎发生率明显增加,这些病人中,约40%~80%有免疫复合物增生性肾小球肾炎的临床症候。现在与肾小球肾炎相关的更多是急性而非亚急性细菌性心内膜炎,病期长短已不是肾病发生与否的重要因素。

患者常有血尿,尿沉渣中常有红细胞管型,蛋白尿轻重不一,每日不到1 g至达肾病水平,并可出现进行性肾衰竭。血清总补体量和C3水平常减低。肾功能障碍可能甚轻,适当抗生素治疗下即可恢复,也可能是进行性的,终需透析而进入不可逆性肾衰竭。

深部脏器细菌性脓肿和感染如脓胸和骨髓炎病人中,也曾见到一种增生型免疫复合物肾小球肾炎,病理改变亦相似。经适当抗生素治疗,多数病人的肾小球损害皆可愈合,肾功能恢复。很多细菌和支原体所致肺炎病人中,也已发现免疫复合物型急性肾小球肾炎。为脑积水而作脑室心房分流术(cerebral ventricu-loatrial shunt)发生慢性感染的病人中,也可见到类似肾小球病变。很多都有肾病程度蛋白尿,肾功能改变则只轻度。

表 119-4

急进性("新月体性")肾小球肾炎的分类

原发性

Ⅰ型:抗肾小球基膜抗体病(伴有肺病——Goodpasture综合征)

Ⅱ型:免疫复合物介导性

Ⅲ型:少免疫性(常为抗中性粒细胞胞质抗体阳性)

继发性

膜增生性肾小球肾炎

IgA肾病——Henoch-Schönlein紫癜

链球菌后肾小球肾炎

系统性红斑狼疮

结节性多动脉炎,超敏性血管炎

表 119-5

与肺病有关的常见肾病

疾病	标志
Goodpasture综合征	+抗肾小球基膜抗体
Wegener肉芽肿病,多动脉炎	+抗中性粒细胞胞质抗体
系统性红斑狼疮	+抗DNA抗体,补体减低
肾病综合征,肾静脉血栓形成,肺栓塞	+肺扫描
肺炎并有免疫复合物肾小球肾炎	-补体减低,循环中有免疫复合物
尿毒症肺	-血尿素氮及肌酐增高

急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis;RPGN)是在数周至数月内发展为肾衰竭并有广泛毛细血管外增生(即新月体形成)的一种肾小球肾炎,病因、发病机制和临床表现不尽相同(表119-4)。原发性RPGN按其免疫学发生机制可分为3型:Ⅰ型为抗GBM病(如Goodpasture综合征),Ⅱ型有免疫复合物沉积(如SLE,链后性),Ⅲ型既无免疫沉积亦无抗GBM抗体,即所谓少免疫型(pauci-immune)。后者多为抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)阳性RPGN类。过去除感染后RPGN外,其他无论发病机制如何,预后皆不良。而有些类型的RPGN预后已大为改观。

抗肾小球基膜病

抗肾小球基膜(GBM)病(表119-5)是循环中作用于损伤GBM的4型胶原中非胶原性结构域(non-collagenous domain)的抗体引起的,由此引起的炎症反应破坏GBM,形成增生性(常为"新月体性")肾小球肾炎。如抗GBM抗体还与肺毛细血管基膜交叉反应造成损害,即可发生肺出血和咯血。肾和肺皆有抗GBM抗体性损害联合出现,即为Goodpasture综合征。成人任何年龄皆可发生,亦无分男女。患者可以肾炎症候出现。肾功能可在若干天至若干周内,由正常破坏到需赖透析为生的程度。肺受累者则可因大量咯血而危及生命。病程一旦发展到肾衰竭,肾功能失常一般即为永久性,但如及早治疗,肾功能仍可有很大恢复。

抗GBM病的病理改变为增生性肾小球肾炎,肾

小囊常有严重新月体型增生。免疫荧光显示沿GBM有线样免疫球蛋白沉积,但电镜检查未发现电子致密物沉积。

这种罕见病的治疗尚未作过大量对照试验,常规治疗方法则是通过积极治疗以减少抗GBM抗体的产生(免疫抑制剂如环磷酰胺和皮质类固醇),配合每日血浆置换以清除循环中抗GBM抗体。为防止肾脏发生不可逆性损害,治疗应尽快进行。肺出血病例可大量口服或静注皮质类固醇,佐以血浆置换,能有效制止肺出血。

免疫复合物急进性肾小球肾炎

Ⅱ型急进性肾小球肾炎(RPGN)时肾小球有免疫复合物介导的损害,见于特发性肾小球病如IgA肾病和MPGN以及已知病因的肾病如感染后肾小球肾炎和SLE。IgA肾病和MPGN的治疗已见前述。新月体型增生性肾小球肾炎在其基础感染得到有效治疗后,多可消失。严重SLE的治疗后文另有陈述。

微量免疫性和血管炎性急进性肾小球肾炎

微量免疫性Ⅲ型RPGN包括有和没有系统性血管炎病例。大量回顾性分析发现:新月体型和局灶型节段性坏死性肾小球肾炎病人,有或没有小动脉及中等大小肾动脉血管炎,预后并无区别。患者常以进行性肾衰竭和肾炎症候出现。很多病人循环中都有作用于中性粒细胞主颗粒组分的抗体,ANCA。P-ANCA阳性(常为作用于粒细胞髓过氧物酶〈granulocyte myeloperoxidase〉的抗体)病例,临床征象更易与多动脉炎的镜下改变相似,而有关节炎、皮肤受累(白细胞破碎性血管炎)和体质性与系统性症候。C-ANCA阳性(常为作用于粒细胞丝氨酸蛋白酶的抗体)病例的肾小球肾炎更多与肉芽肿性疾病相关,如Wegener肉芽肿病。这些类别有很多重合。像各型RPGN一样,肾功能可能迅速破坏。除皮质类固醇外,加用环磷酰胺口服,可使Wegener肉芽肿病与结节性多动脉炎的病人和肾存活率大为提高。如一组158例Wegener肉芽肿病中,90%以上皆有明显改善,75%完全缓解。获得这样突出效果的,包括真性新月体型肾小球肾炎。近来类固醇加细胞毒性药物已在少尿和依透析为生的病例中收到良好效果。ANCA阳性RPGN静脉注射环磷酰胺治疗,并发症比口服治疗时少,但复发率则较高。

无症状性尿改变

有些病人发生无症状性尿改变,是在常规检查中因发现镜下血尿、蛋白尿而获悉的。镜下血尿并有红细胞畸形及红细胞管型,可能发源于肾小球。未达肾病少尿水平的蛋白尿,可能由于直立性蛋白尿(orthostatic proteinuria)、高血压、肾小管病和肾小球损害。

无症状性尿改变如果是肾小球性病因引起的,则其内在肾小球损害可能是某种进行性肾小球病的早期(他处另有讨论),也可能是良性非进行性肾小球损害所致。这类病人大多为轻微增生性损害,只限于肾小球系膜区。有些病人系膜有IgA免疫沉积,故为IgA肾病;有些则只有IgM或补体沉积。有些病人的同胞手足和其他亲属间,亦有类似病史和改变,故为遗传性肾炎。有一种遗传性肾炎,GBM上有局灶性

表119-6

世界卫生组织(WHO)对狼疮性肾炎的分类

分类	临床表现
Ⅰ. 肾小球正常(LM,IF,EM)	肾无改变
Ⅱ. (a)系膜病,LM正常,IF/EM系膜有免疫沉积 (b)系膜细胞量增多并有沉积	临床轻度肾病;尿沉渣轻度活动性改变;轻至中度蛋白尿(不会到肾病少尿水平),但血清学检查可能有活动性改变
Ⅲ. 局灶性增生性肾小球肾炎	尿沉渣改变更重;常有活动性血清学改变;尿蛋白增加(约25%为肾病综合征);可有高血压;有些发展为Ⅳ类病变
Ⅳ. 弥漫性增生性肾小球肾炎	肾脏受累最重,尿沉渣改变明显,高血压,严重蛋白尿(肾病综合征常见),肾小球滤过率常减低;血清学改变极为活跃
Ⅴ. 膜性肾小球肾炎	明显蛋白尿(常为肾病性),狼疮性血清学改变活动度较低

LM=光学显微镜检查;IF=免疫荧光;EM=电子显微镜检查。

变薄区,即所谓薄基膜病(thin basement membrane disease)。另一常以无症状性尿改变出现的遗传型肾小球肾炎是Alport综合征,为X连锁病变,患者尚有高频听力缺失和眼内晶状体异常,男子可致进行性肾小球硬化而进入ESRD。对每日尿蛋白量<1 g,或有肾小球性镜下血尿的患者,如由肌酐清除率测定的GFR正常,医生一般不会为求确诊而做肾活检。因为这些病例绝大多数都无需治疗,故以严密随访为是,只有蛋白尿不断加重或GFR减低时才需活检。

系统性疾病时的肾小球病

系统性红斑狼疮

肾脏受累对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus;SLE)的病程和治疗影响很大(第280章)。SLE病人中,15%~75%有能由临床察觉的肾脏病变。但是即使临床无肾病表现,肾活检绝大多数病人的肾脏仍有免疫沉积的组织学征象。

世界卫生组织(WHO)对狼疮性肾炎(lupus nephritis)的分类,已成功地应用于临床和研究领域(表119-6)。这种分类方法的优点是:它对每份活检样本都作光镜(LM)、免疫荧光(IF)和电镜(EM)检查,而不是只限于一项镜检;它还把较轻的系膜病与真正的局灶或弥漫性增生性狼疮性肾炎区分开来;而且它还采用非常明确的指标,使不同病例组的结果也能进行比较。WHO分类与SLE病人的临床表现和以后的病程经过都有高度相关性。

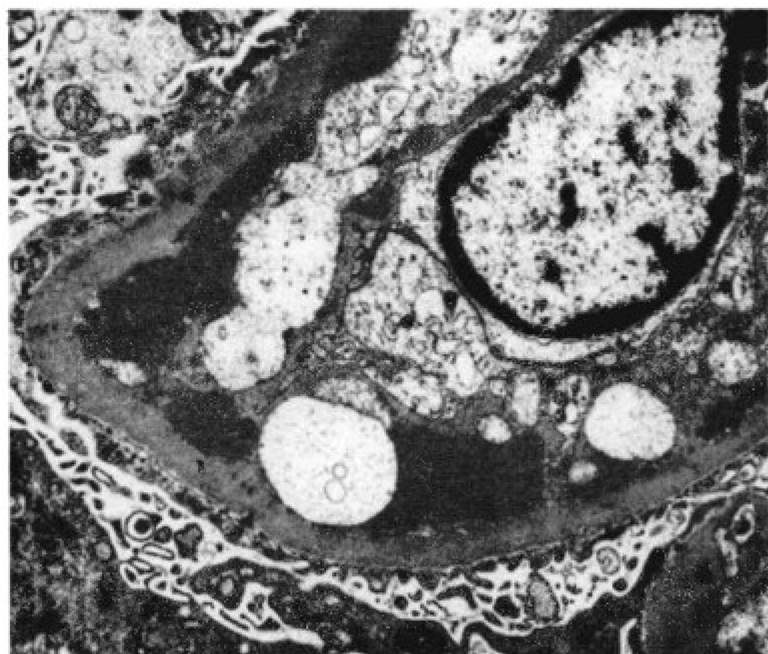


图119-3 狼疮性肾炎。超微水平上线圈沉积相当于内皮下大型电子致密沉积(醋酸双氧铀,醋酸铅染色,×5000)。

一般说来,凡由活检明确为Ⅳ类的病人,皆应对其狼疮性肾炎严加治疗。很多Ⅲ类病人特别是有活动性坏死性损害和内皮下大量沉积的病例(图119-3),亦可受惠于这样的治疗。Ⅴ类病人如何治疗最为适宜,尚欠明了,有些医生对所有膜性狼疮性肾炎病人,都做积极治疗,有些则只对有活动性血清学改变,或肾病综合征较重的病例,施加这样的治疗。狼疮性肾炎的积极治疗,可能包括皮质类固醇、血浆置换、硫唑嘌呤或环磷酰胺以及更新的免疫抑制剂如环孢菌素、丙种球蛋白、麦考酚酸莫非替尔等内容。血浆置换虽有治疗成功的个别案例,但近据大规模临床对照研究,对肾及病人存活率皆未发现有何改善。美国卫生研究院(NIH)对狼疮性肾炎的一项精心安排的试验研究,发现以细胞毒性药物治疗的病人,10年时发生肾衰竭的人数,都比皮质类固醇治疗组少。但随访延至20年时,发现硫唑嘌呤组与泼尼松组已无差异。静脉注射环磷酰胺似为一有效疗法,副作用比口服环磷酰胺要少。近来的研究也证明:环磷酰胺每月大剂量静注疗法(0.5~1 g/m^2)共6个月,在预防肾病发展和病情再燃上,都比每月一次的脉冲式甲泼尼龙治疗为优。虽然有一项对照试验证明在甲泼尼龙治疗的同时,再加每月环磷酰胺的联合疗法,预防肾衰竭的疗效比任何一种单药治疗为好,长期副作用也未增多。为时6~12个月的短期研究证明,每天口服麦考酚酸莫非替尔治疗弥漫增生性狼疮性肾炎,似也能收到同样效果。现在对严重狼疮性肾炎很多医生采用的方案是:每月脉冲式环磷酰胺静注,加小剂量皮质类固醇6个月,以后每3个月再以胞毒性药物脉冲式续治,至约2年。能否以硫唑嘌呤或麦考酚酸莫非替尔每日疗法,代替第3个月的环磷酸酰胺,也在研究中。

很多(40%~50%)狼疮性肾炎病人有针对某些磷脂的自体抗体,如抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibodies)。这些病人中,有些因肾小球和小动脉血凝而需在免疫抑制剂之外,佐以抗凝和抗血小板剂。

糖尿病

糖尿病性肾病(diabetic nephropathy)是发达国家最常见的肾小球损害。2003年美国所有新进人ESRD的病人中,50%皆以糖尿病为其原发病因(第123章)。所有1型和2型糖尿病人中,约20%~30%发生肾病,其中1型糖尿病发展为ESRD的百分

数还要高出很多。但由于2型糖尿病的患病率远高于1型,因此以糖尿病进入透析的亦以此型居多。

糖尿病者的肾脏组织病理学改变,涉及肾的所有组成,包括肾小球、血管、肾小管和间质。肾小球的改变为GBM增厚、系膜硬化、毛细血管间肾小球结节性硬化(所谓Kimmelstiel-Wilson或KW小结)、血浆蛋白沿肾小球毛细血管壁聚集所致损害以及肾小球毛细血管的微动脉瘤等。

当前治疗糖尿病的目的是控制高血糖和血压,减低毛细血管内肾小球压以防止糖尿病性肾病,以及防止生长因子和血管紧张素Ⅱ对肾脏的不良作用。血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂在防止1型糖尿病者的肾病发展和肾发病率、死亡率上,比其他降压药更胜一筹,已为对照试验所证实。对有微量白蛋白尿的2型糖尿病者,ACI抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂也能防止临床蛋白尿的出现和肾功能失常的发展。随机双盲对照试验证明:常规降压治疗之外,加用血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂,比单独常规疗法收效更好,表现为蛋白尿的减低,肌酐倍增减低,向ESRD的发展也减慢。[❶,❷]虽然透析已使糖尿病人的寿命延长,但仍低于无糖尿病的ESRD病人。但糖尿病人肾移植后的存活率,已接近非糖尿病人。

淀粉样变性

肾脏淀粉样物(amyloid)沉积,无论AL还是AA淀粉样物,主要皆在肾小球内,常以无定形细胞外酸性小结出现(第290章)。刚果红染色阳性,偏振光下为苹果绿双折射。电镜下淀粉样物为不分支的硬纤丝,直径8~10 nm。

虽然几乎80% AL淀粉样物病人都有肾病,但淀粉样变性(amyloidosis)为一多系统受累的疾病,故除肾症状外,亦可以心脏及神经受累症候出现。诊断亦可由肾外其他脏器的活检作出(如龈活检、直肠活检、脂垫活检等)。肾脏常见表现为蛋白尿和肾功能障碍,约见于近半数病例。AL淀粉样物病人中,约25%有肾病少尿综合征,最终约半数病例皆有此征。淀粉样物偶见于轻链管型肾病(light chain cast nephropathy)时。肾淀粉样变性的治疗对策主要是美法仑(melphalan)、泼尼松和秋水仙碱(colchicine)的联合疗法。干细胞或骨髓移植以及破坏产生淀粉样物的异常浆细胞系的清髓疗法(ablative therapy)在适选病人中也已得到可喜的效果。

轻链沉积病

轻链沉积病(LCDD)像AL淀粉样变性一样,也是一种系统性疾病,原因为单克隆免疫球蛋白轻链生成过多和细胞外沉积(第196章)。但沉积物不会形成β折叠片(β-pleated sheets),不被刚果红染色,且为颗粒性而非纤丝性。多数LCDD病人都有类似多发性骨髓瘤的淋巴浆细胞性B细胞病(lymphoplasmacytic B-cell disease)。光学显微镜下,多数肾小球系膜都有酸性小结。其余正常,或有硬化性或增生性特征。免疫荧光检查沿GBM、小结内和肾小管基膜皆有单一类别的免疫球蛋白轻链(80%病例为κ链)着色,呈弥漫性线样沉积,补体成分几无染色。

中度白蛋白尿常见,约半数患者就诊时已有肾病综合征,常伴有高血压和肾功能障碍。LCDD病人的化疗大多类似骨髓瘤,肾脏和病人存活率皆甚高,但骨髓和干细胞移植在适选病例中也已试行。

纤丝性肾小球病-免疫管状肾小球病

有些病人的肾病,肾小球损害为非淀粉样纤丝蛋白沉积,大小不一(12~49 nm)。过去这些损害命名不一,如纤丝性肾小球病(fibrillary glomerulo-pathy)、免疫管状肾小球病(immunotactoid glomerulopathy)、类淀粉样物肾小球病(amyloid-like glomerulopathy)、刚果红阴性类淀粉样物肾小球肾炎(Congo red-negative amyloid-like glomerulonephritis)、非淀粉样物炎症性纤丝肾小球病(non-amyloiditic fibrillary glomerulopathy)等。近来对有这些损害的病人分为两类,即纤丝直径20 nm的纤丝性肾小球肾炎和纤丝大得多(30~50 nm)的免疫管状肾小球肾炎(此类罕见)。几乎所有病例皆有蛋白尿,最终多数病人都会有血尿、肾病综合征和肾功能障碍。纤丝性肾小球病目前尚无有效治疗。

人类免疫缺陷病毒肾病

感染人类免疫缺陷病毒(HIV)可伴有多种形式的肾病,包括急性肾衰竭和现已称为HIV肾病的独特形式的肾小球病。

感染 HIV 病人的肾小球病有几种组织学形式,如轻微改变型,系膜增生,免疫复合物/IgA 沉积,最常见的则是 HIV 相关肾病,后者是一种独特的肾小球病,表现为重度蛋白尿并迅速发展为肾衰竭。应用 ACE 抑制剂和高活性抗反转录病毒疗法(HARRT)可使向肾衰竭的发展放慢,蛋白尿减轻。研究证明:皮质类固醇对经过选择的 HIV 相关肾病可能有益。

临床和组织学资料提示 HIV 肾病不同于过去的海洛因肾病。后者是 FSGS 的一种,见于静注海洛因者,除蛋白尿外,还常有肾病综合征和肾功能障碍。非药瘾者亦可发生 HIV 肾病,病程经过更呈暴发性,故比海洛因肾病更快陷于肾衰竭。HIV 肾病的病理学改变,与经典性 FSGS 也有几点明显不同。光学显微镜下,HIV 肾病常见弥漫性全肾小球硬化并肾小球萎陷。肾小管肾间质改变严重,可见间质炎症、水肿、肾小管微囊肿样扩张和严重变性等改变。电镜下肾小球内皮可见小管网状包涵体。

混合性冷球蛋白血症

冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)是循环中一种免疫球蛋白引起的,此蛋白特征为冷时沉淀、遇热复溶。很多疾病皆可伴有冷球蛋白血症,包括感染、胶原血管病和淋巴增生病(如多发性骨髓瘤和 Waldenström 巨球蛋白血症〈macroglobulinemia〉)等(第196章)。近来发现很多过去认为是特发性混合性冷球蛋白血症所致肾小球肾炎,实为丙型肝炎相关性肾病。有些病人发生急性肾炎症候而有急性肾功能障碍。多数病人皆有蛋白尿,约20%有肾病综合征。肾病多取缓慢经过,表现为蛋白尿、高血压、血尿和肾功能障碍。低补体血症(特别是 C1q ~ C4 减少)亦为其典型改变,常有助于冷球蛋白血症性肾小球肾炎的诊断。

血栓形成性微血管病

很多系统性疾病包括溶血-尿毒综合征、血栓形成性血小板减少性紫癜和抗磷脂综合征(第177章)以及与药物(如丝裂霉素、环孢菌素)有关的微血管病,都以肾小球毛细血管和小动脉的微观血栓形成(microthrombosis)为特征。肾脏改变可很突出,也可能只是部分或较广泛的微血管病(microangiopathy)征象。

所有微血管病的组织学改变都相似。有些肾小球的毛细血管有血栓,而有些在小动脉栓塞处的下游可能只有缺血性损害。小动脉和微动脉内膜增生,管腔因血栓而变窄。血栓形成性微血管病的肾脏改变如肉眼或镜下血尿、蛋白尿(尿蛋白一般 <2 g/d,但亦可达肾病少尿水平)和肾功能障碍等。患者可能发生少尿或非少尿性急性肾衰竭。血栓形成性微血管病的治疗是矫治血容积不足、控制高血压以及严重肾衰竭时的透析支持。TTP 和某些其他病例,输注新鲜血浆必要时再加血浆置换,可能有益。抗磷脂综合征时,可以肝素继以华法林(warfarin, Coumadin)抗凝。

肾血管炎-多动脉炎,超敏性血管炎,WEGENER 肉芽肿病

很多系统性血管炎都能累及肾脏。结节性多动脉炎、超敏性血管炎(hypersensitivity angiitis)和 Wegener 肉芽肿病(第293章,第294章)时,肾脏受累可甚突出,而使系统性血管炎的其他征象掩匿不显。肾脏损害自局灶性和节段性坏死性肾小球肾炎至严重坏死性新月体型肾小球肾炎不等。有关显微镜下多动脉炎和 Wegener 肉芽肿的治疗,另于 RPGN 中讨论。

A 级论证文献

❶Cattran DC, Appel GB, Hebert L, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. Kidney Int, 2001, 59: 1484 - 1490.
抗类固醇的膜性肾病患者环孢菌素治疗的随机试验。

❷Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetics and nephropathy. N Engl J Med, 2001, 345: 861 - 869.
氯沙坦对2型糖尿病并有肾病患者的肾和心血管转归的影响。

❸Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotesin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetics. N Engl J Med, 2001, 345: 851 - 860.

血管紧张素受体拮抗剂厄贝沙坦对2型糖尿病所致肾病患者的肾保护作用。

推荐阅读

Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. N Engl J Med, 2000, 343:1156 - 1162.

随机对照试验证明:麦考酚酸与环磷酰胺(口服)治疗弥漫性增生性狼疮性肾炎,短程疗效相似,而麦考酚酸的毒性较低。

Contreras G, Roth D, Pando V, et al. Lupns nephritis: a clinical review for the practicing nephrologist. Clin Nephrology, 2002, 57:95 - 107.

狼疮性肾炎的组织学类型及其治疗的综述。

Couser WG. Complement inhibitors and glomerulonephritis: Are we there yet? J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 815 - 818.

补体抑制剂与肾小球肾炎的精辟评述。

Dember L, Sanchorawala V, Seldin DC, et al. Effect of dose-intensive melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL—Amyloidosis associated renal disease. Ann Intern Med, 2001, 134:746 - 753.

65例淀粉样变性的前瞻性队列研究,证明干细胞移植在某些病例亚组中的风险与效益互见。

Donadia JV, Grande JP. IGA Nephropathy. N Engl J Med, 2002, 347:738 - 748.

IgA肾病发生机制、临床特征、病程和治疗综述。

Eustace JA, Neurmberg E, Choi M, et al. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. Kidney Int, 2000, 58:1253 - 1260.

皮质类固醇治疗严重HIV相关性肾病的回顾性队列研究,证明对精心挑选的病例,能使蛋白尿减轻,肾脏病变发展放慢。

Illei GG, Austin HA Ⅲ, Grane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med, 2001, 135:248 - 257.

脉冲式环磷酰胺加脉冲式甲泼尼龙联合治疗狼疮性肾炎,可使远期肾转归改善,而毒性则未增加。

Jennette JC. Rapidely progressive cresentic glomerulonephritis. Kidney Int, 2003, 63:1164 - 1177.

进展迅速的新月型肾小球肾炎综述。

Korber S. Treatment of primary focal and segmental glomerulosclerosis. Kidney Int, 2002, 62:2301 - 2310.

原发性局灶性和节段性肾小球硬化的治疗(综述)。

Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. N Engl J Med, 1997, 336:1202 - 1207.

分析220例原发性淀粉样变性的临床表现及其对秋水仙碱,美法仑+泼尼松,美法仑+泼尼松+秋水仙碱治疗的效应。

Levy JB, Jurner N, Rees AJ, et al. Long-term outcome of antiglomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med, 2001, 134:1033 - 1042.

分析血浆交换和免疫抑制治疗抗肾小球基膜抗体病的长期转归,证明治疗是有功效的。

Rosenstack JL, Valeri AM, Appel GB, et al. Fibrillary glomerulonephritis: Definition of the disease spectrum. Kidney Int, 2003, 63:1450 - 1462.

本文是一家大型医院收治的纤丝性肾小球肾炎经验,讨论其临床表现、临床与组织学改变关系以及病程经过等。

Ross MJ, Klotman PE. Recent progress in HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2002, 13:2997 - 3004.

HIV相关肾病的进展,包括发生机制、临床特征和治疗等内容。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,王小磊,莫凌菲 校)

第120章
小管间质病和中毒性肾病

Garabed Eknoyan

小管间质病概况

肾脏疾病最初主要累及肾小球、肾血管组织或肾实质的另二成分:肾小管和肾间质。肾小管和肾间质是肾脏的不同结构和功能区间,但又相互关系密切,二者中任何一种受到损伤,最终都将波及另一方,因此称为**小管间质病**(tubulointerstitial disease)。必有的组织学特征是炎症细胞浸润。由这些病变引起的临床病理综合征,常称为**小管间质性肾病**(tubulointerstitial nephropathy)。本章即以缩写词 TIN 代表小管间质性肾炎和小管间质性肾病。

TIN 一般分为原发和继发性。**原发性 TIN** 是指损伤累及小管和间质,而肾小球或肾血管组织无明显受累,至少在该病早期。**继发性 TIN** 则指最初累及肾小球或肾血管组织以后造成小管间质损伤的病变,即在原有基础上发生的 TIN。继发性 TIN 已被确认为肾功能减低和向肾衰竭发展的重要因素,它们与继发性 TIN 的相关性,都比作为肾病起因的肾小球及血管性损害的轻重更为密切。

临床上 TIN 可取急性(ATIN)或慢性(CTIN)经过。急性肾衰竭病人中,约 15% ~20% 为原发性 ATIN,发展为终末期肾病(ESRD)的慢性肾衰竭中,约 20% ~30% 为原发性 CTIN 所致。原发性 TIN 的临床和社会意义特别重要,因为他们中间半数以上是药物或外界毒素所致中毒性肾病引起的。因此如能及早发现,未到不可逆性肾衰竭时即被识别,是可能防范或治疗的。

更广义来说,包括原发和继发性在内,TIN 是一切急性和慢性肾衰竭都含有的病变。世界卫生组织(WHO)肾病病理分类中,就把急性肾小管坏死(ATN)列为 ATIN 的一种。二者都与小管间质损伤有关;但 ATN 时坏死更为突出,而 ATIN 则以间质炎症细胞浸润和水肿更为突出(表 120-1)。实际上这些病理特征可能有很大重合,因此由肾组织的形态学检查可能很难鉴别 ATN 和 ATIN。临床上二者皆可发生急性肾衰竭,因此是肾功能急性破坏时,鉴别诊断上必须认真考虑的。同样,以后变为慢性并发展为 ESRD 的原发性肾小球或肾血管病,都与继发性 CTIN 有关。因此 CTIN 除了是肾病的重要原发病因外,还是各型进行性慢性肾衰竭的共同转归。

临床表现

所有原发性 ATIN 病例和大多数原发性 CTIN 病例,肾功能障碍是偕同或继发于小管间质损伤的,而其临床最早征象就是肾小管功能失常。任何时候发现这种功能失常,清除造成损伤的毒性病因或矫治基础病变,即可使损伤愈合,或使残余肾功能得以保存。

临床所见肾小管功能失常的类型,决定于 TIN 损害所在部位(图 120-1),而其轻重则决定于间质浸润和小管损伤的程度。TIN 累及肾皮质或髓质。皮质损害累及近端或远端肾小管。近端肾小管损害引起碳酸氢盐尿(血浆 CO_2 含量≤20 mEq/L)、糖尿(血糖正常)、尿酸尿(血清尿酸水平正常或减低,特别是相对于氮质血症而言)以及 $β_2$-微白蛋白尿和氨酸尿(Fanconi 综合征)。远端肾小管损害可使氢分泌减少即远端肾小管性酸中毒(尿 pH >5.9, 血浆 CO_2 含量≤20 mEq/L),钾分泌有时不受影响(血钾增高,Ⅳ型肾小管性酸中毒)。髓质损害时不能形成尿浓缩所需的高渗性,远端肾小管对抗利尿激素的回应减低(肾源性尿崩症),临床上即表现为多尿和夜尿。有时肾小管几个节段可能同时受到损伤,实际上,随着病情的进展,这种情况对多数类型的原发性 TIN 而言,就是司空见惯的了,同一病人可以同时存在皮质

表 120-1

急(慢)性小管间质性肾炎的形态学特征

形态学	ATN	ATIN	CTIN
宏观特征			
大小	增大	增大	缩小
表面	正常	正常	瘢痕化
超声回波	正常	正常	增多
微观特征			
间质			
水肿	+→++	+→++++	±→++
纤维化	无	罕见	严重
细胞浸润	少	突出	轻度
肾小管			
细胞	坏死性	损伤	萎缩/肥大
基膜	±→++	+→+++	增厚
形态	保存	保存	萎缩/扩张
肾小球			
毛细血管	正常	正常→MCD	硬化
肾小囊	正常	正常	增厚/纤维化
血管组织			
内皮	正常→肿胀	正常	正常
管壁	正常	正常	不同程度硬化

ATN＝急性肾小管坏死；ATIN＝急性小管间质性肾炎；CTIN＝慢性小管间质性肾炎；MCD＝轻微改变型病变。
+表示阳性，+号增多，形态学特征加重。

和髓质肾小管功能失常。

由于上皮细胞对钠的转运是整个肾小管的主要功能，因此一定程度的钠回收减低，是与 TIN 对肾小管节段的影响无关的(图 120-1)。这点可以解释原发性 CTIN 时何以临床没有钠潴留表现(高血压、水肿)，而对原发性 CTIN 与因肾小球或血管病所致继发性病变的鉴别尤为重要，后者如伴有肾衰竭，几皆有高血压和水肿发生。

发病机制

TIN 发生机制仍待阐明。肾小管上皮细胞损伤可能是构成此症的关键。起始损伤可能是直接胞毒作用(药物，外界毒素)，也可能是炎症反应的间接损害(系统性疾病，自身免疫病)。实验模型和人体研究都有充分证据说明以后病情发展中的免疫机制作用，为便于陈述，可以人为地分为三期，即抗原表达或识别，整合或调节，效应器或介质。

第一期受到损伤的肾小管上皮细胞或被激发的间质树突细胞表达Ⅱ型主要组织相容性复合体(type Ⅱ major histocompatibility complex)，即起抗原呈递细胞(antigen-presenting cells)作用。二期即整合或调节期，决定此后肾脏受累过程，详情了解甚少，抗原性已被激活的 T 淋巴细胞浸润起中心作用。最后，效应器或介质期，浸润细胞和损伤的上皮细胞释出体液因子，进一步集结炎症细胞，促使纤维生成。细胞因子有趋化、促炎和胞毒作用，实际上参与所有三期活动，并在末期延续上充当更重要角色。

以上各期免疫反应，通常也是损伤修复过程的一部分。损伤的发展则可能由于调节机制的丧失，或病原性损伤作用仍在继续。

病理

虽然临床病史和肾小管功能失常的实验室表现即能高度提示小管间质病，但确诊 TIN 还只能根据肾组织的形态学检查(表 120-1)。一般说来，与肾功能障碍度相关的是 TIN 损害的程度：局灶还是弥漫性。

所有各型 TIN 间质都有细胞浸润，但以 ATIN 时更为突出。主要为活化淋巴细胞和巨噬细胞，但其他型炎症细胞(多形核白细胞、成纤维细胞、组织细胞)甚至肉芽肿性反应(granulomatous reactions)亦可见到。正常情况下相依紧密的皮质肾小管，现在则因间质扩张而被分开，ATIN 是由于水肿，CTIN 则为纤维化。因此 ATIN 病人的肾脏因水肿而增大，CTIN 的肾则因纤维硬化而缩小、瘢痕化。ATIN 时肾小管形

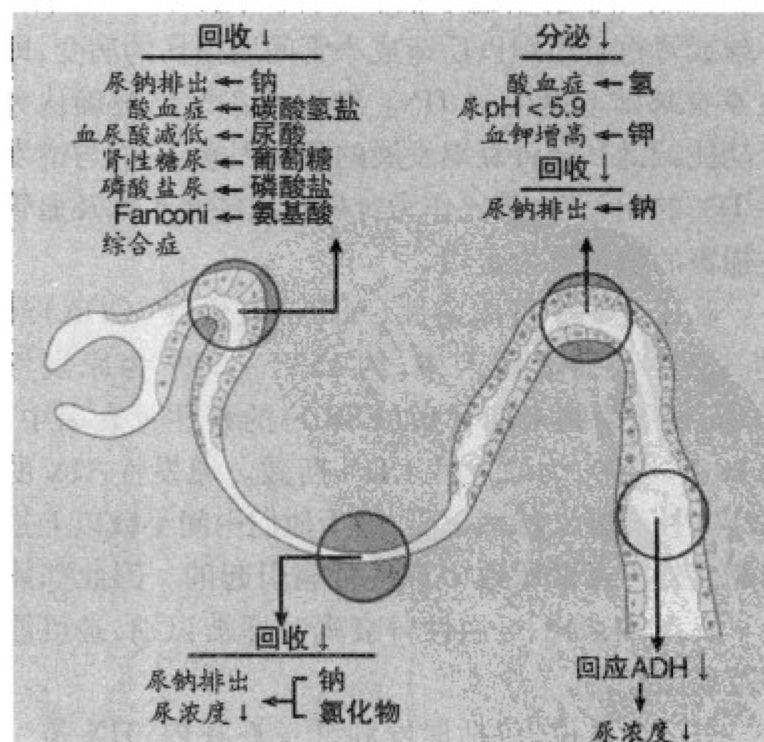


图 120-1 小管间质病时损伤主要部位和肾小管功能失常形式的示意图。黑体字表示功能异常，非黑体字为其临床征象。箭头表示异常改变方向。

态尚保持完好,但小管基膜则可有局灶性缺失,上皮细胞可因单核细胞浸润而遭受损伤。与此相反,CTIN 的主要特征是肾小管萎缩和扩张。这些改变都是斑片性的,慢性损害时萎缩肾小管旁边,可能就是代偿性肥大的肾小管扩张。ATIN 和早期 CTIN,肾小球一般是正常的,但 CTIN 最终会发生硬化,而使肾小球周围严重纤维化。ATIN 和早期 CTIN 血管组织正常,但进行性 CTIN 时,即使未发生高血压,血管组织亦可出现动脉硬化性改变。免疫荧光检查未见免疫沉积物,一般皆为阴性。少数病例虽为阳性,亦不能作出明确诊断,但个别由抗肾小管基膜抗体所致 TIN 例外,如小管基膜有典型线样免疫荧光,仍有诊断意义。

表 120-2

伴有急性小管间质病的主要情况

药物
抗生素类(青霉素类,头孢菌素类,利福平)
磺胺药(复方新诺明,磺胺甲基异噁唑)
非类固醇抗炎药(丙酸衍生物)
其他(苯妥英,噻嗪类,别嘌呤醇,西米替丁)
感染
侵入肾实质
系统性感染反应(链球菌,白喉杆菌,汉江病毒)
系统性疾病
免疫介导性(狼疮,移植肾,冷球蛋白血症)
代谢性(尿酸盐,草酸盐)
肿瘤性(淋巴增生性病变)
特发性

急性小管间质病

药物

药物是 ATIN 的最常见病因(表 120-2)。

药物诱发的 ATIN 是一种超敏反应(hypersensitivity reactions),与剂量无相关性,治疗开始后 2 ~ 40 日内任何时间皆可发生,而且可以在无任何系统性过敏症候的情况下出现。亦称**急性变应性间质性肾炎**(acute allergic interstitial nephritis),但 ATIN 其实是一种罕见的药物并发症。用药频率的增加,使它成为 ATIN 的主要病因。过去用过被咎药物未有反应,不能排除 ATIN 发生的可能,当然过去对某一药物有过系统性反应,诊断时应想到该药致病的可能。再次接触同一药物或其结构类似物,仍可再发,且常更严重而为突发性(第 27 章)。

提示过敏反应的系统性症候以抗生素类较多。但皆为暂时性,可因过于轻微而被疏漏失察。抗生素诱发的 ATIN,60% ~ 100% 病例皆有热度;30% ~ 50% 病例都有一过性皮疹,为红斑性、瘙痒性、斑丘疹性损害;嗜酸性粒细胞增多亦见于 30% ~ 60% 病例。约半数病例血清 IgE 水平增高。还可有非特异性关节痛(15% ~ 20%)和胁腹痛(不定),后者系肾水肿使肾囊膨胀所致。80% 以上病例皆有血尿、蛋白尿和脓尿。血尿 90% 皆为镜下所见,亦可为肉眼血尿,有些病人以此为其起始症候。蛋白尿来自肾小管,一般甚微(<2 g/d)。脓尿则非特异性,除非嗜酸性粒细胞数占尿白细胞数的 5%。嗜酸性粒细胞的存在虽有利于 ATIN 的诊断,但不能据以确诊,正像没有嗜酸性粒细胞也不能排除此症一样。

ATIN 通常是以突发性肾功能障碍为其首发症候。肾功能改变情况不一,有时伴有少尿(oliguria)。由于肾小管浓缩功能缺陷,非少尿甚至多尿病人血尿素氮和血清肌酐水平有时亦可增高。如肾小管功能失常和轻度氮质血症皆被疏漏,继续应用该药,即可发生少尿。这些病人和年龄较大的病人,肾衰竭较重。

肾超声扫描发现肾脏增大(提示间质水肿)和镓扫描(gallium scan)阳性(提示间质炎症细胞浸润)都只能提示 ATIN,确诊只能由肾活检作出。

治疗

最重要的是早期诊断、确定致病药物和停止使用。三者都同样重要,因为要防止严重肾衰竭必须及早诊断;确定致病药物的重要性是由于病人常同时应用几种可致 ATIN 的药物;而停用致病药物也是至关重要的,以利肾功能的完全恢复。肾衰竭严重者,应进行支持治疗,少尿者需应透析。

肾衰竭严重或停用致病药物后,肾衰竭仍在加重的病例,应做肾活检以资确诊,因为病情急剧的住院病人,在同样情况下亦可发生急性肾小管坏死(ATN),须由活检除外。正是这类病例,短程类固醇(泼尼松 60 mg/d 共 10 ~ 14 日或甲泼尼龙 1 g/d 静注共 3 日)可使患者更快恢复。类固醇疗程应由治疗收效决定,不可超逾 2 ~ 4 周。

表 120-3

与慢性小管间质病有关的情况

药物
镇痛剂,非类固醇抗炎药,顺铂,环孢菌素,锂剂
重金属
铅,镉
血管病
高血压,血管炎,栓塞症,放射性肾炎
尿路梗阻
膀胱输尿管反流,机械性
代谢病
尿酸盐,草酸盐,胱氨酸病
免疫病
系统性红斑狼疮,同种移植排异,Goodpasture 综合征,淀粉样变性
肉芽肿病
结节病,Wegener 肉芽肿病
感染
细菌,分枝杆菌,病毒,真菌
血液病
浆细胞病,镰状血红蛋白病,淋巴瘤
地方流行性
巴尔干肾病
遗传性
囊肿病,Alport 综合征
特发性

非类固醇抗炎药

与非类固醇抗炎药(NSAID)有关的 ATIN 很有特色,因有大量蛋白尿而无过敏反应症候(发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多)。蛋白尿发生隐匿,但常在肾衰竭发生前出现。有些病例则以肾病少尿范畴蛋白尿(10%)或肾衰竭(15%)为其仅有的起病症候。虽然多数 NSAID 都有发生 ATIN 的报道,包括选择性环氧合酶 - 2(COX-2)抑制剂,但临床所见病例大多都是丙酸衍生物(布洛芬〈ibuprofen〉、萘普生〈naproxen〉、非诺洛芬〈fenoprofen〉)所引起。

与其他药物不同,NSAID 所致 ATIN 发生前,患者常有长期服药史,停用致病药物后,恢复亦甚缓渐(数月至数年)。类固醇似不能加速 NSAID 所致 ATIN 的恢复,可能不用为宜。约 1/3 病例肾功能永久丧失。

其他药物

有几种系统性疾病和感染期间,亦可发生 ATIN(表 120-2)。约 15% ~20% ATIN 病例,终末发现病因。这类病例中,最突出的如与特发性骨髓肉芽肿反应和眼葡萄膜炎相关的病例。后者的眼部症状可在 ATIN 临床征象发生前、发生时或发生后出现。肾和眼征都提示短程类固醇治疗可望迅速收到良好效果,但有些人可能是自动恢复的,有些以后又再复发。

慢性小管间质病

慢性小管间质病(CTIN)是门类庞杂、不同病因引起的同一症候(表 120-3)。按定义,肾脏受累是慢性和隐匿的,除非特加追索,大多在不经意中发生。证实需测试肾小管功能(图 120-1),必要时由肾活检证实(表 120-1)。原发性 CTIN 的较常见病因是可能矫治或防范的。约 10% 原发性 CTIN 病例为特发性,与表 120-3 中所列各项无关。有人认为近端肾小管上皮细胞感染 Epstein-Barr 病毒,可能引起细胞免疫反应,进而发生特发性 CTIN 的小管间质损害。

镇痛剂肾病

现有临床资料说明:镇痛剂肾病(analgesic nephropathy)的损害,是长时期经常联合应用镇痛剂(阿司匹林与对乙酰氨基酚,有时尚有咖啡因)引起的。损伤程度与多年来长期服用的镇痛剂总量相关。严重肾衰竭者,在平均 13 年服药生涯中,估计平均服药总量约 10 kg。引起可察觉肾损害的最低服药量现仍未详。估计累计量当在 3 kg 以上,或每日服该药 1 g历时 3 年以上。

镇痛剂在肾内的分布和代谢,是认识肾损害发生部位和损伤机制的基础。对乙酰氨基酚(acetaminophen)和阿司匹林在肾髓质和乳头中都可达到相当浓度。实验研究证明:水合状态决定肾内浓度到达的水平,而强迫性利尿则能防止其在肾内浓缩,故可保护肾脏免于损伤。对乙酰氨基酚在肾内氧化,产生的毒性代谢物正常是由谷胱甘肽(glutathione)之类物质还原的。阿司匹林干扰氧化磷酸化过程,而使上皮细

胞产生还原性物质的能力减低。因此任何药物如在髓质达到足够浓度,产生局部不利影响,则同时应用这类药物,就会使肾脏损伤程度更为增加。

损伤始见于乳头,此处镇痛剂浓度最高,最初表现为斑片性坏死。持续接触,损害将向髓质外区发展,程度和范围都在增加,坏死灶区较大时,即开始钙化。最终整个乳头都会坏死、脱落或仍留原处,缩皱、钙化。髓质坏死节段上,皮质出现萎缩瘢,附近则呈代偿性肥大,形成典型的皮质结节性改变(cortical nodularity)。CT扫描发现这些构形改变(肾脏缩小,结节性和钙化性改变)对镇痛剂性肾病的诊断意义极大(图120-2)。肾脏缩小和两肾块状改变,诊断此症的敏感性为90%,特异性95%。如再加上乳头坏死的其他迹象,可使特异性增至97%,阳性预测值92%。

镇痛剂肾病的损害是斑片性的,进展徐缓,因无症状,一般都在不经意中发展,直至发生氮质血症。任何人如出现无菌性脓尿、浓缩功能减低、远端肾小管酸化缺陷,皆应想到此症,这些情况说明已有轻度肾功能障碍,逐渐发展更为明显,临床表现为肾功能破坏。轻度肾功能障碍时,近端肾小管功能仍能保存,但到晚期肾衰竭时亦将失常。钠保存常有障碍。任何肾小管功能异常的存在,即使血尿素氮及肌酐水平仍皆正常,亦应注意关问镇痛剂服用情况,必要时从尿中筛检镇痛剂代谢物。

镇痛剂肾病以30~50岁妇女较为常见,镇痛合剂非处方销售量高的地区,此症亦较多见。某些性格特征(依赖性,感情脆弱)和临床症状(头痛、筋骨痛、关节痛之类),容易造成服用镇痛剂的习惯。由于镇痛剂对消化道的影响,常有贫血和消化性溃疡症状,有些病人以此为其始发症状。

治疗

治疗的首要目的应该是停用镇痛剂。能切实做到这点的病人,肾功能大多都能稳定甚至改善。未能停药的,也应鼓励多饮水,以减低髓内镇痛剂浓度,防止脱水,利尿剂和缓泻剂可使髓质药物浓度增加,皆不宜用。停用镇痛剂,应在精神上给予支持和引导。注意监测尿路上皮恶性损害甚为重要,甚至停药后亦

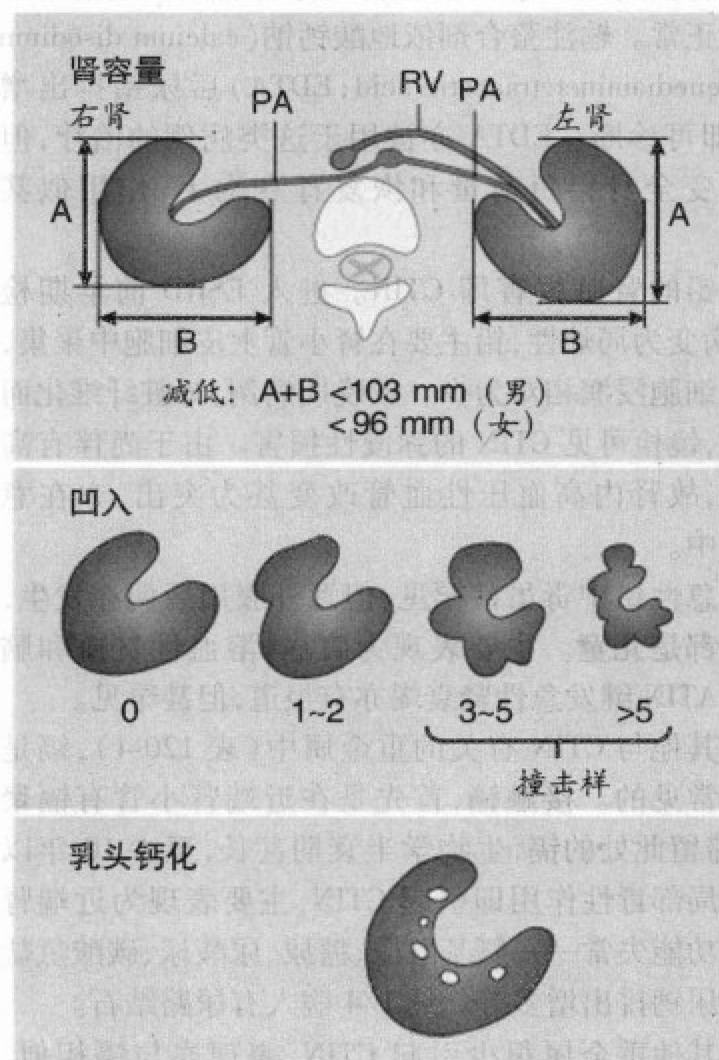




图120-2 镇痛剂肾病CT扫描所见构型改变(体积缩小,结节性和钙化性改变)。RA = 右动脉;RV = 右静脉;SP = 脊椎。(由 Kidney International,1995,48:1316,获准引用。)

应坚持，因为长期服药者可能发生这种本属罕见的癌症。

长期服用镇痛剂者停止服药固然重要，避免联合用药尤为必要。禁止镇痛合剂非处方销售的国家，镇痛剂肾病的发生率也随之减低。单用治疗量的阿司匹林，是不会使肾功能正常者的肾功能受到影响的。大多数研究也未证明：习惯性单独服用治疗量的阿司匹林，会使 ESRD 风险增高。但超量服用阿司匹林，是可能影响肾功能的，特别是对已有肾病的患者。习惯性单独服用对乙酰氨基酚可致典型镇痛剂肾病的临床证据，也微不足道。对肾衰竭病人，应首先推荐对乙酰氨基酚，因为阿司匹林对他们可能发生出血性并发症。从这点来说，它与肾衰竭的联系可能只是一种表面现象（epiphenomenon），而非实际的因果关系（causal association）。没有证据表明偶用对乙酰氨基酚会造成肾脏损伤，或对其肾病有何不利影响。

其他药物

与 CTIN 有关的药物，还有很多治疗性药物、抗肿瘤药和免疫抑制药（表 120-3）。有一种因服用草药而发生的发展迅速的 CTIN，即所谓“中草药肾病”（Chinese herbal nephropathy）、这样称呼实不准确，因为此型 CTIN 是马兜铃酸（aristolochic acid）引起的，有些草药合剂中有含此物的马兜铃属植物。

锂剂

锂剂最常见的副作用是抗加压素性肾源性尿崩症（vasopressint-resistent nephrogenic diabetes insipidus），常伴有远端肾小管功能失常的其他表现，如轻度远端肾小管性酸中毒和钠流失等。这些病人有些发生 CTIN，特别是长期接触和反复使用过量锂剂的病人。

环孢菌素

免疫抑制剂中，钙调磷酸酶（calcineurin）抑制剂环孢菌素（cyclosporine）和他克莫司（tacrolimus）可能引起 CTIN 是不容忽视的。本品对微血管的收缩作用，可以说明它的典型闭塞性小动脉病和由此所致肾小管上皮细胞损伤。这些损害早期是斑片性分布，停药后仍可恢复，但长期用药亦可出现更为广泛和不可逆性 CTIN。

抗肿瘤药

抗肿瘤药的主要副作用是对肾小管的直接毒性作用，临床出现急性肾衰竭征象。这些病人都要关注的一个问题是：所用药物的半衰期延长，发生系统性中毒的倾向也会增加，特别是在应用顺铂（cisplatin）、亚硝基脲（nitrosourea）类药物和氨甲蝶呤（methotrexate）后。

重金属

接触重金属，能引起不同形式的肾中毒，包括 CTIN（表 120-4），其中较为常见并有临床意义的是铅。

接触铅主要来自铅基涂料、食品储藏和制作过程中铅的浸沥（leaching），特别是家庭私自酿造的非法酒精饮料（“土威士忌酒”，moonshine），环境接触也在增多（汽油，工业烟尘）。这种隐匿性铅积累，已被认为是一种包括高尿酸血症、高血压和进行性肾衰竭的综合征病因。半数以上病人都有痛风。血铅水平一般正常。输注螯合剂依地酸钙钠（calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid；EDTA）后尿铅排出增多，即可诊断。EDTA 亦被用于这类病例的治疗，但在改变全身铅负荷量和恢复肾衰竭上，作用似甚有限。

铅的肾脏损害即 CTIN。进入 ESRD 前早期检查，病变为局灶性，铅主要在肾小管上皮细胞中聚集，间质细胞浸润相对为少。较晚期病例，肾脏纤维化而萎皱，镜检可见 CTIN 的弥漫性损害。由于尚伴有高血压，故肾内高血压性血管改变甚为突出，亦在意料之中。

急性铅中毒虽甚罕见，但意外服用后偶亦发生，一般都是儿童。主要表现为腹痛、溶血性贫血和脑病。ATIN 继发急性肾衰竭亦有报道，但甚罕见。

其他与 CTIN 有关的重金属中（表 120-4），镉是较为常见的。接触镉，首先是在近端肾小管有镉聚集，滞留此处的镉，生物学半衰期甚长，至少 10 年以上。局部毒性作用即引起 CTIN，主要表现为近端肾小管功能失常——氨基酸尿、糖尿、尿酸尿、碳酸氢盐尿和尿钙排出增多等。约 1/4 病人有尿路结石。

其他重金属很少引起 CTIN，表现亦与镉相似。还有充分实验资料和较为薄弱的流行病学资料提示：有机溶剂也有引起 CTIN 的可能。

表 120-4

有肾毒作用的重金属

慢性小管间质病
铋,镉,铬,铜,铁,铅,锂,汞,铂,硅,铀
急性肾衰竭
砷,铋,镉,铬,铜,金,铅,铁,汞,银,铀
肾病少尿综合征
铋,金,汞,镍

血管病

影响肾内循环的血管病,对肾脏的损伤主要是引起肾小管变性、间质纤维化和单核细胞浸润。少数患者的血管病为突发性,且甚严重,如暴发性血管炎,肾脏损害系梗死(infarction)所致,伴有急性肾衰竭。但更常见的则是发生缓渐,在发生肾功能障碍前,常未察觉。高血压病人的肾功能障碍,正是这种慢性 TIN 造成的。

糖尿病、镰状血红蛋白病、环孢菌素毒性和放射性肾炎的 CTIN,都是缺血性血管改变引起的。

尿路梗阻

肾小管损伤和间质细胞浸润是尿流物理性受阻时最先出现的部分反应(第 121 章)。持续性梗阻时,纤维化即甚突出,数周内即可发生 CTIN 的各种改变。如能在此相对为短的时期里及早解除梗阻,可使情况稳定,肾衰竭恢复。否则梗阻持续存在,势将发生不可逆性纤维化和进行性肾衰竭。

感染是大多数类型梗阻性肾病的常见征象,当然也不是必有症候。不过实际上,除少数例外,多数尿路梗阻病人最终都会发生尿路感染。此时感染将对临床症状产生明显影响,并使肾功能障碍的发展更为加剧。肾袢粗升支内衬的 Tamm-Horsfall 蛋白受压外渗,进入间质,据信能使免疫反应失常,而使梗阻者 CTIN 损害发展加剧,特别是膀胱输尿管严重反流时。

代谢病

很多代谢病都有 CTIN。由血钙增高和钾缺失引起的,主要为功能性改变,及早矫治,仍可恢复。长时间血钙增高可发生局灶性钙沉积(肾钙质沉着症)和 CTIN。慢性钾缺失是否会引起持久性肾小管功能失常尚未肯定,但肾小管发生微囊肿性扩张是与长期钾缺失有关的。

尿酸

肾脏是尿酸排出的主要脏器,也是尿酸代谢失常时的主要侵害目标(第 501 章)。肾损害是由于尿酸在远端肾小管低 pH 环境下结晶析出(急性尿酸性肾病,尿酸性肾结石),或为肾实质内尿酸钠无定形痛风石沉积(慢性尿酸性肾病)。

容量缺失时,大量细胞损伤释出核蛋白(nucleoprotein)(肿瘤溶解综合征,横纹肌溶解),突发性尿酸生成过多,造成肾功能急性进行性破坏和少尿,即**急性尿酸性肾病**(acute urate nephropathy)。血清尿酸浓度常在 20 mg/dL 以上,斑滴尿样中尿酸与肌酐浓度之比 >1。血钙减低,血钾和血磷酸盐则常增高。钾与磷酸盐增高是细胞坏死所致,高尿酸血症亦源于此。血钙减低是由于钙在损伤处沉积,该处由细胞内释出的磷酸盐浓度甚高。治疗为充分补液,使尿流量保持增高,以冲刷尿酸沉积,减少尿中尿酸浓度,而使尿液碱化,增加尿酸的溶解;别嘌呤醇阻断尿酸生成,则可使尿酸排出负荷减轻。

慢性尿酸性肾病时的 CTIN 是由于尿酸微石沉积于肾实质,或以尿酸沉积于集合管。后者更多见于尿酸生成过多和酸负荷时未能更多生成氨的病例。这些人常有**尿酸性肾石病**(uric acid nephrolithiasis),即使血中尿酸含量正常,尿中此物排出亦可增多。肾小管内尿酸沉积成为草酸钙结石的核心,也是这类病人常见的。这种结石倾向及由此产生的梗阻性影响,使患者甚易发生尿路感染,最终发生 CTIN。

由肾内痛风石(gouty tophi)所致肾衰竭虽罕见,但在血清尿酸长期增高(女 >10 mg/dL,男 >13 mg/dL)时还是可能发生的。

草酸钙

肾脏对代谢终末产物草酸盐(oxalate)排出增多时,可以草酸钙形式在肾小管中沉积。尿中草酸排出增多,有原发及获得性两种。前者为一罕见隐性遗传病,后者则为摄入或接触草酸前体(乙二醇、甲氧氟烷〈methoxyflurane〉麻醉、抗坏血酸、吡哆醇缺乏)所致,

或为肠内对草酸吸收增多(局部肠炎,小肠切除等)。

突发性大量草酸由尿排出(如乙二醇中毒或长时间甲氧氟烷麻醉),可致急性肾衰竭。较常见的慢性多草酸尿症可致 CTIN,并易发生复发性草酸钙性肾石症。

免疫病

CTIN 是几种免疫性疾病的特征,如 Sjögren 综合征、系统性红斑狼疮、淀粉样变性、混合性冷球蛋白血症、同种移植慢性排异反应、Goodpasture 综合征等。抗肾小管基膜抗体的线样沉积则是 Goodpasture 综合征的特征。

肉芽肿病

间质肉芽肿反应虽甚罕见,但对某些类型的 TIN 如结核病、Wegener 肉芽肿病、铍中毒和其他慢性炎症性病变,则为典型特征。迄今这些疾病中最常见的仍是**结节病**(sarcoidosis)。约 40% 结节病患者都有不同程度的肉芽肿性浸润。肾功能障碍罕见,除非损害甚为广泛,但远端肾小管功能失常(尿液不能酸化和浓缩)则常有之。结节病的肾损害对有限疗程的类固醇治疗,几皆能收到显著效验。

中毒性肾病

大多数类型的中毒性肾病(toxic nephropathy)都是药物和环境毒素所致;药物供应和使用的增多,已与很多不良副作用有关,而由于工业接触和城市发展,这种接触风险还在增多。肾脏作为人体主要排泄器,遭遇这些治疗药物和环境因素的毒性作用尤为突出。

有些因素可使肾脏对中毒的易感性增加,具体说来,肾血流量增多可使潜在毒素向肾发送增多;肾小管上皮细胞转运和多数药物的代谢,可使其在细胞内浓度增加(相对于血中浓度而言);髓质中尿浓缩,可

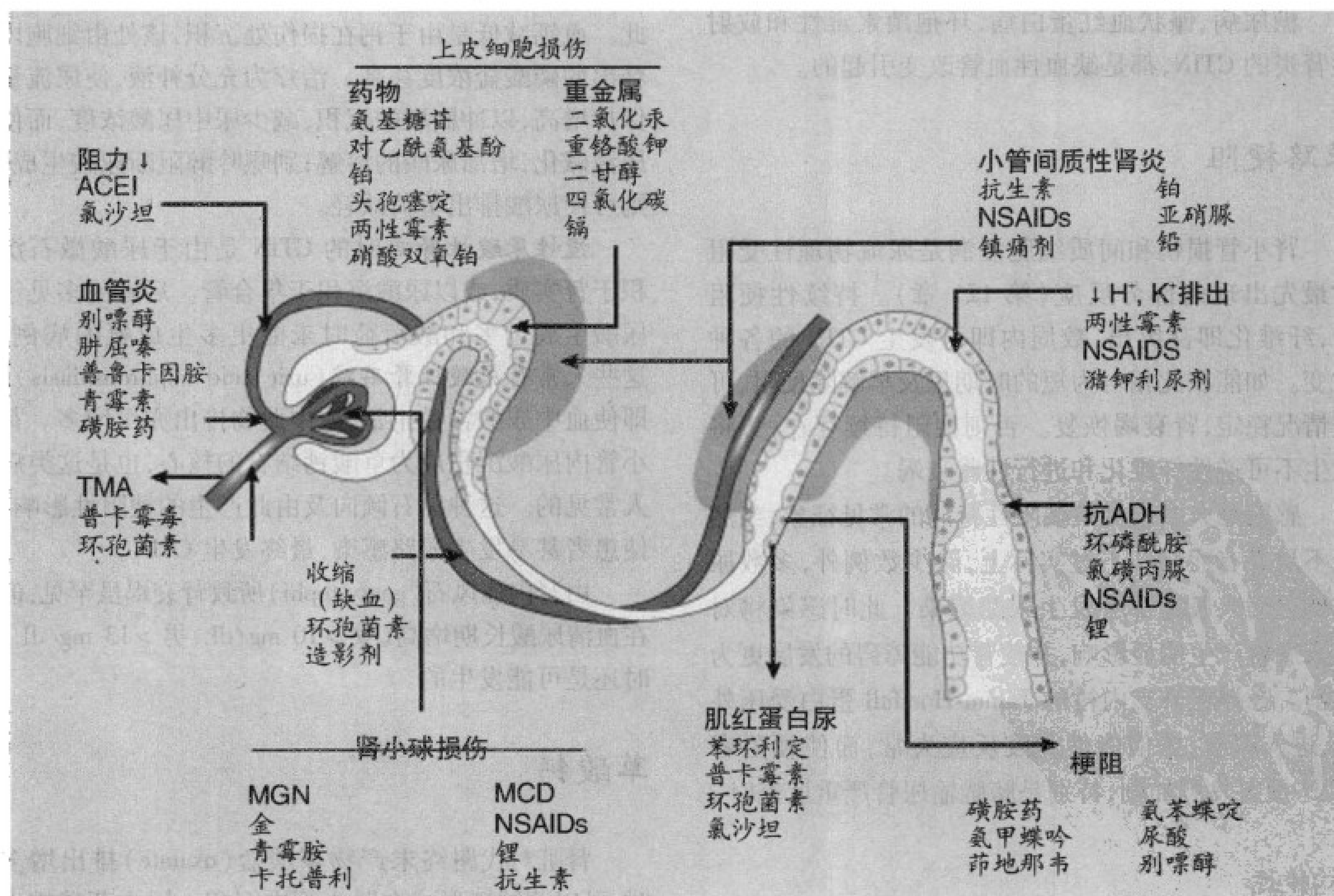


图 120-3 主要肾毒性药物对肾单位的作用部位和损伤机制示意图。黑箭头表示改变方向。ACEI = 血管紧张素转化酶抑制剂;ADH = 抗利尿激素;MCD = 轻微改变型病变;MGN = 膜性肾小球病;NSAIDS = 非类固醇抗炎药;TMA = 血栓形成性微血管病。

使由肾小球滤过或近端肾小管分泌的物质,在肾小管内浓度增高;远端肾小管对尿液的酸化则有利于某些物质在肾小管内沉积和其他物质的非离子性回扩散(non-ionic back diffusion)。

由此引起的中毒性肾病,病程经过急性、慢性不一。**急性中毒性肾病**时,患者突发急性肾衰竭,肾内损害为可能恢复的 ATN 或 ATIN(图 120-1)。**慢性中毒性肾病**时肾衰竭发生隐匿、持续并常为进行性,主要损害为 CTIN。有些病例的肾损伤机制可能由于血管炎或肾小球毛细血管的免疫性损伤(图 120-3)。

本章讨论了能引起 ATIN 和 CTIN 的主要中毒性肾病,能引起 ATN 的则已在急性肾衰竭中讨论(第 116 章),此处不再重复。但图 120-3 中所载损伤机制中,有一项要专门作些说明,即药物诱发性肾内血流动力学改变可能造成缺血性肾小管损伤问题。可致此型损伤的主要药物是 NSAID、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和血管紧张素Ⅱ阻滞剂。

NSAID(包括选择性 COX-2 抑制剂)抑制前列腺素合成致使肾灌注急性减低的作用,在正常人原是微不足道的,但在容量缺失时则可能引起急性肾衰竭。及早停药,肾衰竭常能恢复,但持续用药可能发展为 ATN 而需透析。ACE 抑制剂作用为抑制血管紧张素介导的传出性血管收缩,肾小球须此维持毛细血管内压以进行滤过。容量缺失等情况时,即由于该机制作用而使患者对血管紧张素的抑制作用特别易感。住院病人中的急性肾衰竭,约 15% ~20% 分别是由 NSAID 和 ACE 抑制剂两大类药物引起的,也是有临床表现的急性肾衰竭的主要病因,发生率相当于氨基糖苷类肾中毒所致急性肾衰竭。因此任何病情急剧的住院病人特别是老人和正因充血性心力衰竭、肝硬化或肾病少尿综合征而应用强烈利尿剂的病人,启用这两类药物前,都需对反映血管内容量的有关征象(体位倾斜时的血压和脉搏反应)认真评估。

推荐阅读

Eknoyan G. Acute tubulointerstitial nephritis (chapter 48); Chronic tubulointerstitial nephropathies (Chapter 72). In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): Diseases of the Kidney. 7th ed. Boston: Little, Brown, 2001, pp 1273 - 1298, 2045 - 2082.

名著《肾脏疾病》中有关急性小管间质性肾炎和慢性小管间质性肾病的深入论述。

Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleve Clin J Med, 2002, 69: 289 - 290, 293 - 294, 296 - 297 passim.

药物性肾中毒的预防、发现和治疗。接触药物后发生肾损伤的病人,可对发生饰变,或丧失应用该药的可能。

Nast SH, Koscica J, Markowitz GS, et al. Granulomatous interstitial nephritis. Am J Kidney Dis, 2003, 41: 714 - 719.

肉芽肿性间质性肾炎的综述。

Wali RK, Henrich WL: Recent developments in toxic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2002, 41: 155 - 163.

中毒性肾病的发生机制的进展。包括诊断方法和对可能致病药物的剂量调整及停药问题。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,游亚东,莫凌菲 校)

第 121 章

尿路梗阻性疾病

Saulo Klahr

尿路梗阻性疾病(obstructive uropathy)是使正常、尿流受阻的尿路结构或功能性改变,见于很多情况,也是肾功能障碍相对常见的病因(梗阻性肾病)。尿路梗阻亦可造成尿路扩张(肾盂积水)。由于尿路梗阻性病变仍有可能恢复,故及时诊断和适当治疗甚为重要,以免肾功能永久性丧失,而这与梗阻的程度和持续的时间是直接相关的。

发生率

尿路梗阻在各年龄组都是较为常见的疾病。尸检统计,成人中肾盂积水发生率为3.5%~3.8%,儿童为2%。尿路结石主要见于青年人(25~45岁),男子比女子约高出3倍。60岁以上病人中,男多于女是由于良性前列腺肥大和前列腺癌。每10万人口中,每年约有166人是以尿路梗阻的拟诊而住院的,每10万人口中因尿路梗阻而就医的约387人。

1996—1999年的3年中,美国有6006例因梗阻性尿路疾病的拟诊而进入终末期肾病(ESRD)的治疗。他们中间,年龄<20岁的占3.6%,20~64岁的40%,>64岁的52.4%。因ESRD接受治疗的梗阻性尿路疾病患者中,74.2%都是男子。

病因

梗阻可以发生在从肾小管(尿酸性肾病)到尿道口(包茎)的尿路任何部位(表121-1)。就临床角度而言,把梗阻为分**上尿路**(输尿管膀胱连接处以上部位)和**下尿路**(输尿管膀胱连接处以下部位)两类,很为实用。上尿路梗阻病因又可分为**内因性**(腔内或壁内)和**外因性**(表121-1)。腔内梗阻如结石、血块、腐脱的乳头组织等。壁内性病因包括解剖性(肿瘤、狭窄)和功能性(肾盂输尿管或膀胱输尿管连接处蠕动缺陷)。外因性梗阻可按梗阻性损害源出系统而分类(表121-1)。

临床上年龄和性别即可使鉴别诊断的范围缩小。儿童的尿路梗阻常为先天性病因(输尿管肾盂/输尿管膀胱连接处、尿道瓣等狭窄)。中年妇女的子宫颈癌,是输尿管或输尿管膀胱连接处外源性梗阻的常见病因。高龄男子则常以良性前列腺增生和前列腺癌为其梗阻的常见病因。

病理和病理生理

尿路梗阻对肾功能的影响是几种因素相互作用造成的。梗阻发生后,肾盂和肾小管因压力增加而扩张。肾损害可能是输尿管和肾小管内压力增高引起的。肾血流减低造成缺血、细胞萎缩和坏死。此外,肾实质内巨噬细胞和T淋巴细胞浸润则可使肾瘢痕化。如再发生感染,将使肾脏破坏更为加速。

正常尿液由肾盂向膀胱运行,有赖于输尿管蠕动和静水压自肾小囊腔至肾盂的进行性减低。尿流运行障碍造成梗阻近端压力和容积的增加。输尿管内高压向肾传送,造成肾小管内压的增高。肾小管内压力增高而肾小球内压力未相应增加,使跨越肾小球毛细血管的净静水滤压下降,故肾小球滤过率(GFR)减低(图121-1)。

完全梗阻发生后,肾血管先为扩张,继即进行性收缩,故肾血流减少,肾小球内压力减低,GFR下降(图121-1)。血管收缩是血管紧张素Ⅱ和血栓烷A_2(thromboxane A_2)介导的。它们还能使系膜细胞收缩,致使肾小球滤过面积减低,梗阻时GFR下降程度比肾血浆流量下降更甚,可能即缘于此。

表 121-1

尿路梗阻的病因

上尿路	下尿路
内因性 1. 管腔内 a. 小管内晶体沉积(尿酸,阿昔洛韦) b. 输尿管:结石,血块,肾乳头 2. 壁内 a. 输尿管肾盂或输尿管膀胱功能失常 b. 输尿管瓣,息肉,狭窄,肿瘤 **外因性** 1. 血管系统 a. 动脉瘤:腹主动脉,髂动脉 b. 异常血管:输尿管肾盂连接处 c. 静脉:下腔静脉后输尿管 2. 生殖系统 a. 子宫:妊娠,脱垂,肿瘤,子宫内膜异位 b. 卵巢:脓肿,肿瘤,卵巢残余 c. Gartner 管囊肿,卵管卵巢囊肿 3. 胃肠道:Crohn 病;憩室炎;阑尾脓肿;肿瘤;胰肿瘤;脓肿和囊肿 4. 腹膜后病变 a. 腹膜后纤维化(特发性,放射性,药物性) b. 炎症性:结核,结节病 c. 血肿 d. 原发瘤(淋巴瘤,肉瘤等) e. 转移瘤(宫颈,膀胱,结肠,前列腺等) f. 囊状淋巴管瘤 g. 盆腔脂瘤病	1. 包茎,尿道口狭窄,包茎嵌顿 2. 尿道:狭窄,结石,憩室,尿道前/后瓣,尿道脓肿,尿道手术 3. 前列腺:良性增生,脓肿,癌 4. 膀胱 a. 神经病因性膀胱:脊髓缺损或损伤,糖尿病,多发性硬化,脑血管意外,Parkinson 病 b. 膀胱颈功能失常 c. 膀胱结石 d. 膀胱癌 5. 外伤 a. 骑跨伤 b. 盆腔骨折 6. 药物:脊髓麻醉剂,抗胆碱能药,平滑肌抑制剂

由于肾内血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ)水平增高,故前列腺素 E_2(prostaglandin E_2)和前列环素(prostacyclin)合成增多。这些二十烷类化合物(eicosanoids)都是血管扩张剂,还能拮抗血管紧张素Ⅱ对系膜细胞的收缩作用。因此梗阻时前列腺素 E_2 和前列环素合成增加,能防止 GFR 和肾血流的继续下降。动物实

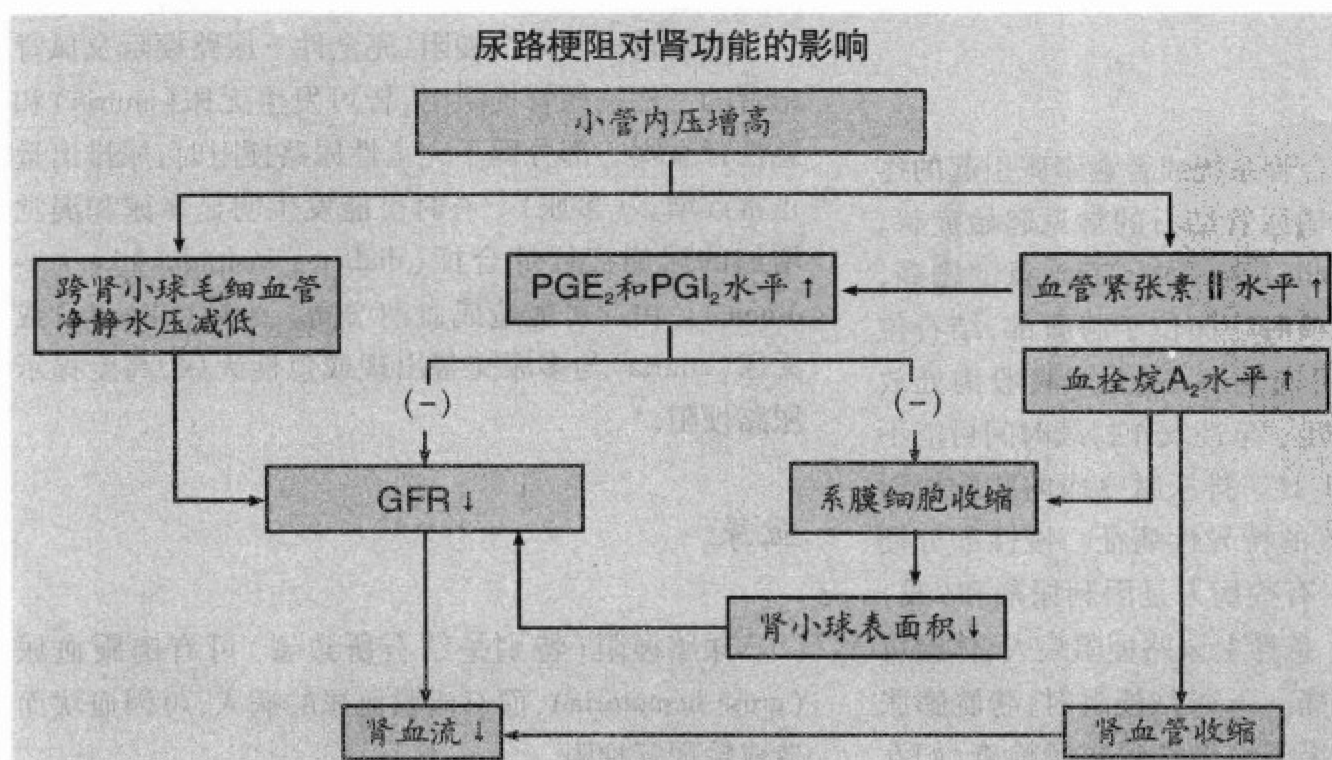


图 121-1 前列腺素 E_2(PGE_2)和前列环素(PGI_2)水平增高可使血管紧张素Ⅱ和血栓烷 A_2 对肾小球系膜细胞收缩和肾血管收缩的作用受到拮抗(-),故能防止肾小球滤过率(GFR)的继续减低。

验证明:梗阻解除后,应用前列腺素合成抑制剂如非类固醇抗炎药或一氧化氮抑制剂,可使 GFR 及肾血流减少。

尿路部分梗阻,亦可使肾血流和 GFR 减少,肾小管功能缺陷亦甚突出。尿液不能浓缩,氢离子和钾分泌减少。浓缩功能缺陷部分是由于肾髓质渗透压浓度(osmolality)的减低,可能与梗阻时肾袢粗升支钠回收减少和梗阻时髓质血流初期增加对溶质(钠,尿素)的清除有关。由于输尿管梗阻后水孔蛋白 1、2、3 表达的下调,提示近端肾小管、Henle 袢细降支和集合管处水孔蛋白调节失常,可能造成尿路梗阻时多尿症状延长和尿浓缩功能障碍。氢离子和钾排出减少,可能是对醛固酮(aldosterone)作用的回应减低,使得肾单位远端节段对这些离子的分泌减少。

临床表现

尿路梗阻的临床表现决定于发生部位(上或下尿路)、程度(完全或部分)和时间(急性或慢性)(表 121-2)。

上尿路和下尿路梗阻的症状是不同的。急性完全性梗阻时可能发生急性肾衰竭。慢性部分梗阻(慢性肾盂积水)可无症状,或为间歇性疼痛,也可能有肾功能障碍的症状和实验室改变。如以夜尿(nocturia)或多尿(polyuria)出现的尿浓缩功能失常,有时伴有血尿素氮(blood urea nitrogen)和肌酐(creatinine)水平增高。

疼痛和肾绞痛

由于膀胱充胀、集合管系统或肾囊牵张引起的疼痛,是尿路梗阻特别是输尿管结石的常见起始症状。典型"肾绞痛"(renal colic)是一种不断加重的剧痛,结石嵌塞于输尿管下1/3时疼痛位于胁腹部,结石位于输尿管下 2/3 时则可向阴唇、睾丸或腹股沟处放散,并可伴有出汗和呕吐。急性发作持续时间可能不到 30 分钟,亦可长达 1 日。排尿时疼痛向胁腹放射据说是膀胱输尿管反流的特异性病征。慢性部分梗阻可致间断性胁腹痛。有些病人是因利尿剂和(或)饮水过多而诱发此痛。急性上尿路梗阻病人,体检可能正常,亦可有胁腹压痛。下尿路梗阻时,膀胱膨胀而可触及,偶亦疼痛。男子应做细致直肠检查,妇女应做盆腔检查,因可能发现前列腺肥大和盆腔肿块。

表 121-2

尿路梗阻的临床征象和实验室检查所见

1. 无症状(慢性肾盂积水)
2. 间歇性疼痛(慢性肾盂积水)
3. 血尿素氮及血清肌酐增高而别无其他症状(慢性肾盂积水)
4. 肾绞痛(常为输尿管结石及乳头坏死所致)
5. 尿排出量改变
   a. 无尿或少尿(急性肾衰竭)
   b. 多尿(不完全即部分梗阻)
   c. 尿量波动
6. 血尿
7. 有肿块触及
   a. 胁腹(肾盂积水,常见于婴儿)
   b. 耻骨上(膀胱充胀)
8. 高血压[①]
   a. 胁腹(肾盂积水,常见于婴儿)[①]
   b. 耻骨上(膀胱充胀)[①]
9. 高血压
   a. 容量依赖性(常为慢性双侧梗阻所致)
   b. 肾素依赖性(常为急性单侧梗阻所致)
10. 尿路反复感染或治疗难以收效的感染
11. 高钾高氯性酸中毒(常为肾小管对氢和钾的分泌缺陷所致)
12. 血钠增高(见于部分梗阻和多尿的婴儿)
13. 红细胞增多(肾脏产生红细胞生成素增多)
14. 下尿路症状:排尿踌躇,尿急,尿失禁,排尿后滴流,排尿无力,尿柱变细,夜尿

①原文如此,当误,且与 7 中 a,b 重复。 ——译者

尿排出改变

两侧输尿管完全梗阻、完全性下尿路梗阻及孤肾患者的一侧输尿管梗阻时,皆可发生无尿(anuria)和急性肾衰竭。部分即不完全性尿路梗阻时,尿排出量正常或增多(多尿)。有时可能发生明显多尿和渴觉增加的尿崩症样综合征(diabetes insipidus-like syndrome)。由此可能造成血钠增高。少尿(oliguria)或无尿(anuria)与多尿交替出现或急性无尿,高度提示尿路梗阻。

血尿

尿路梗阻(特别是结石所致者)可有肉眼血尿(gross hematuria),而有肉眼血尿的病人,可因血块而造成输尿管梗阻。

触及肿块

长期尿路梗阻可使肾脏增大。患者腹围增加,或胁腹有肿块触及。儿童腹部触及肿块,肾盂积水(hydronephrosis)是常见病因。下尿路梗阻特别是良性前列腺肥大所致时,可因膀胱充胀而在耻骨上触及肿块。无尿和疑为尿路梗阻的病人,这方面体检不可疏忽。此型梗阻只要做膀胱插管,即可解除。

高血压

各种病因性肾病时都常伴有高血压。尿路梗阻病人的高血压可由于:(1)液体潴留,细胞外液增加;(2)肾素分泌增多;(3)髓质合成加压素物质可能减少。有些尿路梗阻病人的高血压可能是偕发的(coincidental);急性单侧梗阻病人中,约1/3有高血压,一般皆为肾素依赖性(但非一概如此)。急性梗阻解除后,如高血压系由此所致,亦应缓解。

慢性双侧梗阻时,高血压常为钠排出障碍和细胞外液量扩张所致(容量依赖性高血压)。此时循环中肾素水平是增加的。

尿路感染和治疗效鲜的感染

反复尿路感染而无明显病因,提示尿路梗阻。下尿路梗阻时感染较为常见,可能是由于对细菌的"冲刷"减弱和细菌对膀胱黏膜的贴附增多。加之在有梗阻存在的情况下,感染清除也更困难。未进行器材操作的病人,如发现非寻常细菌(变形菌、假单胞菌),亦提示潜含梗阻。因此反复尿路感染和治疗效鲜的持续性感染病人,应想到尿路梗阻的可能。

血尿素氮和血清肌酐水平增高

尿路梗阻是肾功能障碍和末期肾病的可能病因,应列入鉴别诊断的范围,特别是沉渣正常、此前无肾病史的患者。已有肾实质病的患者亦可发生梗阻性尿路病变,而使病情发展更为加速。

高钾高氯血症性代谢性酸中毒

尿路梗阻病人可能发生高钾高氯血症性(无阴离子间隙)代谢性酸中毒,老年人发生尤多,原因是肾单位远端节段分泌氢离子和钾排出的减少,而发生机制则是醛固酮生成减少和远端肾小管对此物作用的抗拒性。如无血钾增高,则可因氢离子分泌的选择性缺陷而发生高氯血症性代谢性酸中毒。

红细胞增多

尿路梗阻时红细胞增多(polycythemia),梗阻解除后亦随之消失,是尿路梗阻的罕见征象。肾脏红细胞生成素(erythropoietin)产生增多,可能为缺血所致,红细胞增多即出于此。

下尿路症状

下尿路梗阻病人可能发生排尿无力、尿柱变细、排尿中断、失禁、尿后滴流、排尿踌躇和尿急等症状。神经病因性膀胱所致排尿过程的改变,亦可有尿急、尿频和尿失禁(溢流性失禁,overflow incontinence)等症状。

鉴别诊断

鉴别诊断视临床症状和体征而异。无尿和急性肾衰竭病人,应就急性肾衰竭的其他可能病因进行检查(第116章)。部分梗阻和多尿可能误作肾源性尿崩症。以高氯高钾血症性代谢性酸中毒出现的病人,应与肾素和醛固酮分泌减低而具有同样症候的病例鉴别。胃肠病变可能与肾结石所致胁腹痛混淆。儿童尿路梗阻可能有恶心、呕吐和腹痛等胃肠症状。

诊断途径

尿路梗阻的存在可能并不明显。可疑病例应由确切试验以除外诊断。早期诊断和及时治疗至关紧要,因为尿路梗阻对肾脏的损害程度,与梗阻程度和历时久暂相关。无症状性肾功能障碍、肾绞痛以及急性肾衰竭和无尿病人的尿路梗阻,应由症状和临床表现进行诊断(图121-2)。

怀疑尿路梗阻时,病史可能有重要启示,如既住尿路感染、服药、下尿路症状(见上文)的存在等。住

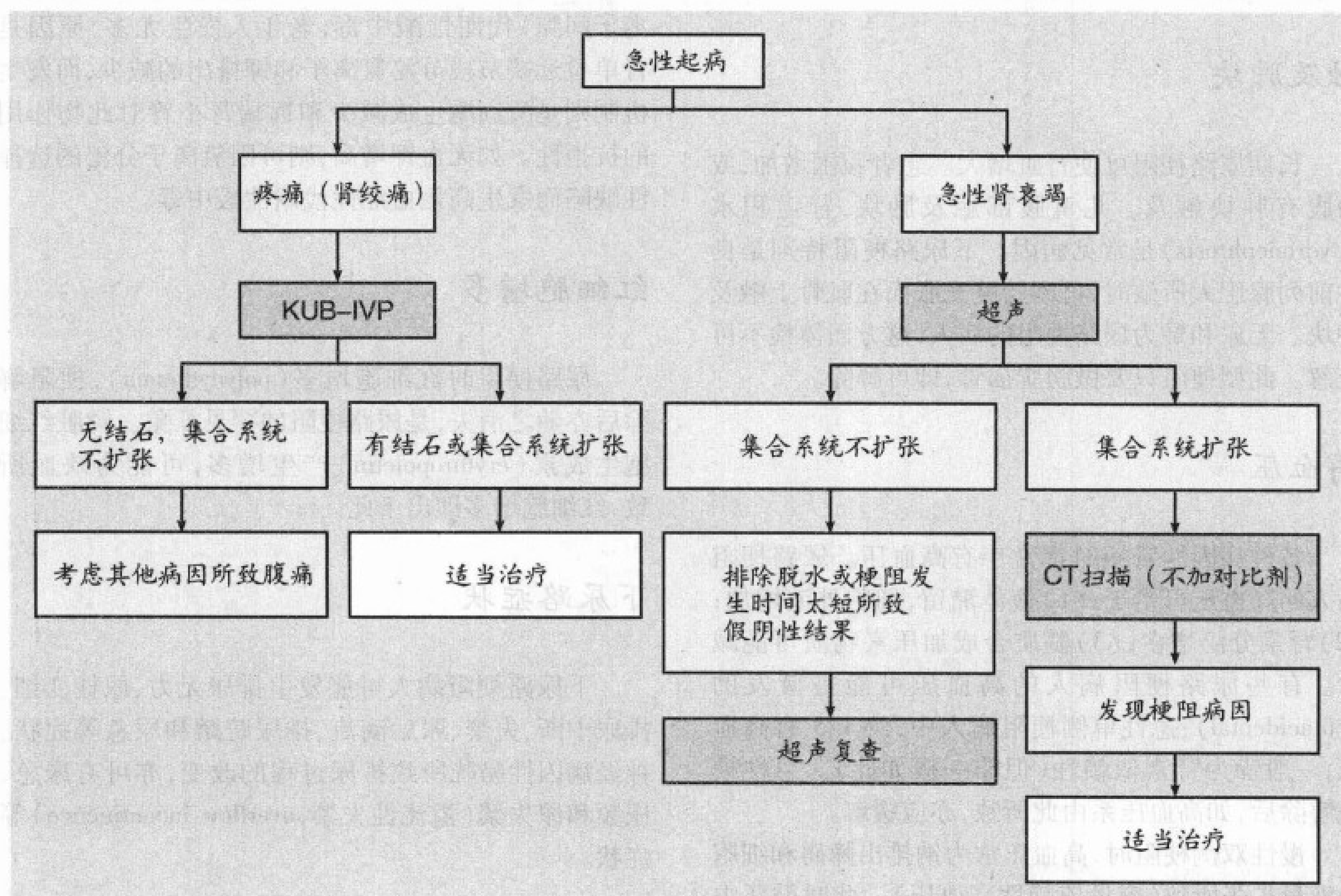


图 121-2 尿路梗阻的诊断途径。CT = 计算机体层摄影；KUB = 包括肾、输尿管和膀胱的腹部平片；IVP = 静脉注射肾盂造影。

院病人可由液体出入量记录确定其排尿形式。查体亦可发现某些线索，如肋脊角处压痛、胁腹肿块、肾区肌紧张等。急性腹绞痛时可见腹胀和蠕动减弱。耻骨上肿块可能为膀胱出口梗阻所致。检尿亦可发现重要线索：血尿、细菌尿及尿 pH > 7.5 提示结石和感染解脲病原体。尿沉渣应注意检查有无晶体（尿酸、胱氨酸等）。实验室检查应包括肾功能评估（血尿素氮、血清肌酐）。

可用于尿路梗阻诊断的检验项目归纳如表 121-3。超声为非介入性诊断技术，疑为梗阻者可以此开始检查。超声可能发现的主要改变是尿路扩张。少数病例可因脱水或梗阻为时过早，扩张尚未发生而出现假阴性结果（图 121-2）。超声还能反映肾和膀胱形态学改变，如两肾大小差异、膀胱增大提示出口梗阻等。腹部平片（肾、输尿管、膀胱区）对肾绞痛病人的检查意义尤大，因可能看到输尿管结石（图 121-2），还能提供肾和膀胱的一些形态学信息，如两肾大小差异，膀胱增大（可能反映出口梗阻）。**静脉注射肾盂造影**（intravenous pyelogram）用于急性肾绞痛的检查（图 121-2）。GFR 减低病人可因造影剂滤过量少而使其排出推迟。此时应将检查时间延长，至使集合系统和梗阻部位显现。为此可能需将拍片时间推迟。肾功能障碍特别是血清肌酐水平 > 3 ~ 4 mg/dL 时，静脉注射肾盂造影即无意义，且有发生肾中毒之虞。**逆行性肾盂造影**（retrograde pyelography）需逆行注射造影剂，观察输尿管和集合管系统，适用于不能从事静脉注射肾盂造影或因对造影剂过敏或其他禁忌证而不能做该项检查的病人。此法检查可以揭示梗阻的部位和病因。**同位素肾图**（isotopic renography）可用于上尿路梗阻的诊断。检查时需静脉注射放射性核素，再以伽马闪烁相机摄影。它可结合呋噻米（速尿）静注检查，即在注射同位素 20 ~ 30 分钟后用药。其他可用于尿路梗阻的诊断技术还有 CT 和 MRI。CT 尤宜于**梗阻的病因诊断**。有时虽经以上检查，上尿路梗阻仍难诊断，可能需做**压力尿流检查**（pressure-flow studies）（Whitaker 试验），即以已知速滤向肾盂输注液体，测定此时肾盂与膀胱间的压差。

还有些诊断技术，对下尿路梗阻的识别甚有助益，如**排尿式膀胱尿道造影**（voiding cystourethrography），可以检查尿路扩张是否为膀胱输尿管反流所致。

表 121-3

尿路梗阻的诊断试验

上尿路梗阻
- 超声检查
- 腹部平片(KUB)
- 排泄性即静脉注射肾盂造影
- 逆行性肾盂造影
- 同位素肾图
- 计算机体层摄影(CT)
- 磁共振成像(MRI)
- 压力尿流试验(Whitaker 试验)

下尿路梗阻
- 上尿路梗阻检查中的某些项目
- 膀胱镜检查
- 逆行性尿道造影
- 尿动力学检查
  - 排阻试验
  - 膀胱内压描记
  - 肌电图
  - 尿道加压廓影

KUB = 肾、输尿管、膀胱。
由 Klahr S. Obstructive uropathy. In Jacobson HR, Striker GE, Klakr S (eds). The Principles and Practice of Nephrology. Toronto: BC Decker, 1991. pp 432－441. Mosby-Year Book 惠允引用。

膀胱镜检查(cystoscopy)可以在同一检查中窥悉尿道全长和膀胱。但儿童和青年人做此检查需做麻醉。**逆行性尿道造影**(retrograde urethrography)可以检查前尿道,即以注射器或导尿管封堵尿道口,注入造影剂。但逆行性尿道造影对后尿道检查则嫌不足。该处以**排泄性**或**逆行性膀胱造影**最为适宜。二者结合,尿道检查尤为完备。测定单位时间尿流率的**尿动力学试验**(urodynamic test)有助于膀胱出口梗阻的检查。测定**尿流速率**(排阻试验,debimetry)为非介入性检查项目,即检测逼尿肌排尿力与尿道阻力的相互作用。**膀胱内压描记**(cystometrography)可以测定膀胱逼肌力量。从而对其**压容关系**(pressure-volume relationships)作出定量评估。膀胱括约肌"协同失调"(dyssynergy)是指逼肌收缩时括约肌不能适时松弛,见于神经性病变时。此型阻抗以肌电图和尿道压力廓影分析较好。约25%脊椎裂(spina bifida)患儿出生时即有逼肌括约肌协同失调。

治疗

尿路梗阻的诊断确定后,还要确定是否需要手术或器械处置。治疗的目的是:(1)恢复或保存肾功能;(2)解除疼痛及其他梗阻症状;(3)预防或清除感染。

急性梗阻(完全性)

以急性肾衰竭出现的尿路梗阻,应立即进行治疗干预。处理对策视梗阻部位而定。如梗阻位于膀胱远端,则安置导尿管可能即足以矫治。有些病人需做耻骨上膀胱造口术(suprapubic cystostomy)。如梗阻位于上尿路,可能需经皮插入肾造瘘管或向输尿管逆行插管。肾造瘘管不仅能引流尿液,还能局部灌注药物,治疗感染、结石等。尿路感染和全身性脓毒症病人,应立即解除梗阻,并予适当抗生素治疗。尿路梗阻和急性肾衰竭病人,有时需先经透析,再做手术或器械处理。

急性梗阻(部分性)

输尿管梗阻的最常见原因是结石。治疗包括止痛、解除梗阻和治疗感染。止痛可肌注麻醉性镇痛剂。直径<5 mm 的小结石,一般无需手术及器械处理。这些结石约90%都能自行通过。但直径5～7 mm 的结石,约只半数可望通过;而>7 mm 的结石,一般是不能自行通过的。增加液体入量,使尿量至少增至2 L/d,可能有助于结石的活动。患者应通过纱布海绵(gauze sponge)用力排尿,以发现结石,便于检查。如结石完全堵塞输尿管,不能活动,即需手术。"腔内泌尿外科学"(endourology)是指对全尿路的封闭性、控制性操作。约95%阻塞输尿管的结石,都可在腔内泌外技术下成功解除。此法治疗住院时间可以缩短到2～3日,恢复期只需4～7日。体外冲击波(extracorporeal shock wave)即超声碎石(ultrasound lithotripsy)是以电水压或超声产生的冲击波聚集分解结石。位于骨盆上口上方7～15 mm 的输尿管结石皆可作此处理。90%病例的结石皆可粉碎,颗粒性物质可在3个月内排出。此法治疗发病率甚低。但所有病人皆需就结石复发进行监护,并做预防性治疗。还可能发生治疗后高血压,故应注意随访。多数病例都可在冲击波治疗后2～3日出院,适选病人亦可在门诊接受治疗。位于骨盆上口远端的结石,可从下方进入。肾结石伴有感染时,需用抗生素,应根据尿培养和药敏试验选择抗生素。

慢性部分梗阻

轻度梗阻即慢性部分梗阻的手术治疗,有时可以推迟数周甚至数月。但有以下情况之一,部分梗阻亦

应及时解除：(1)反复发生尿路感染；(2)症状明显(尿痛、胁腹痛、排尿功能失常)；(3)发生尿潴留；(4)有复发性或进行性肾损害征象。

下尿路梗阻

非卧床病人如因尿道和膀胱颈梗阻而屡发感染，应予手术，特别是伴有反流、肾实质损害、明显尿潴留、反复出血及其他症状时。良性前列腺肥大所致梗阻也不都是进行性的。因此如症状轻微、无感染存在而上尿路情况正常时，继续监护亦属安全可行，直至医生和病人都感到需要手术时。男子尿道狭窄可作扩张或在直观下作尿道内切开(internal urethrotomy)。妇女发生膀胱颈和尿道梗阻的很少，因此尿道扩张、尿道内切开、尿道口切开和膀胱颈矫形之类处理，妇女皆罕有必要。

神经源性膀胱功能失常所致梗阻，应由动力学检查决定治疗方式。治疗的主要目的是：(1)肯定膀胱作为贮尿器的功能，而不致损伤肾脏；(2)为膀胱建立一种能为病人接受的排空机制。这类病人可分为两类，一类是下运动神经元损伤所致膀胱弛缓(张力缺失)，一类为上运动神经元病使膀胱功能失去稳定性。糖尿病患者的神经源性膀胱(neurogenic bladder)，一般都是下运动神经元病引起的。应要求这些病人定时排尿，达到满意排空。个别病人应用胆碱能药如氯贝胆碱(bethanechol chloride；Urecholine)有效，α-肾上腺素能阻滞剂则可使尿道括约肌松弛，但因副作用关系，收效皆有限。对有明显残余尿和一再发生尿路感染的病人，最好的治疗方法就是建立清洁的间断性定时自行插管导尿。每日导尿4~5次，使每次由膀胱导出的尿量不超过400 mL。此法处置是有效的，但须病人接受，并需做适当培训。对张力亢进的膀胱，主要目的是提高其贮存功能。对此可用胆碱能药。有时需作长期间断性自行清洁导尿。所有神经源性膀胱病人，都要尽可能不作长期留置导尿，以防发生感染和其他并发症。

梗阻后利尿

梗阻后利尿(post-obstruction diuresis)是指有时在梗阻解除后出现的多尿现象，特点为大量排出钠、钾、镁和其他溶质。虽然一般都是自限性，但溶质和水的丧失则可使血钾减低，血钠减低或增高，血镁减低，容积明显缺失。很多病人梗阻解除后出现活跃的利尿现象，可能属于生理反应，即针对梗阻期间细胞外液容量扩增而发生的。因此这种梗阻后利尿是适当的，不会使病人的容量状态受到破坏。如梗阻解除后过于热衷于补充盐与水，只会使这种梗阻后利尿更为延长。

只有在钠与水排出过多，不利于容量状态，估计尚有某种内在肾小管缺陷，影响钠与水回收时，才应补液。补液原则主要当视排出情况而定。可能需要静脉输液，但对尿流失量只能补偿到防止细胞外液量缩减和电解质平衡失调为止。

预后

梗阻解除后肾功能恢复情况不一，视梗阻轻重和存在时间而定。其他影响肾功能恢复程度的情况如感染、结石、原有肾病、构成梗阻的基础病因等。慢性肾盂积水病人，肾皮质厚度可以提示残余肾功能；皮质很薄的病人，肾功能丧失甚巨。

推荐阅读

Klahr S. Obstructive nephropathy: pathophysiology and management. In Schrire RW (ed): Renal and Electrolyte Disorders. 6th ed. Philadelphia: Lipincott williams & wilkins, 2003, pp 498-538.

名著《肾脏和电解质紊乱》中讨论梗阻性肾病的病理生理和处理专章。

Klahr S. Urinary tract obstruction. In Kurtzman N (ed): Milestones in nephrology in the last 20 years. Semin Nephrol, 2001, 21: 133-145.

讨论梗阻性尿路疾病的治疗方法。

Li C, Wang W, Knepper MA, et al. Downregulation of renal aquaporins in response to unilateral ureteral obstruction. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284: F 1066-F 1079.

一侧输尿管梗阻时，肾水孔蛋白表达下调，有助于解释梗阻期间浓缩功能障碍和梗阻解除后继以代偿性利尿的出现。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，游亚东，莫凌菲 校)

第122章

特异性肾小管病

Russell W. Chesney

肾小管病是一组由于肾小管对离子或有机溶质回收减少致使尿中该物排出过多的疾病。回收缺陷可以肾单位节段性受累为特征。各个节段功能都会影响物质流失的类型和速率。前已述及(第111章),近端肾单位回收大部分滤过的葡萄糖、氨基酸、尿酸、磷酸盐、碳酸氢盐和低分子量蛋白。滤过的氯化钠和二价阳离子,半数以上是在肾袢回收的。远端肾单位(包括皮质和髓质集合管)在醛固酮影响下,回收终量钠,分泌氢和钾离子。终末集合管则在抗利尿激素影响下,回收水分,而使尿液浓缩。

很多肾小管病都是遗传的,似与转运蛋白("载体")生成缺陷或缺失有关,故为先天性转运失常。由于这些转运蛋白和通道,很多都已克隆到,因此对这些病变的遗传缺陷,很多已取得更全面的认识。获得性情况也能影响转运功能(表122-1),这些情况如:(1)单项选择性转运缺陷;(2)类别特异性缺陷(如胱氨酸尿时的二碱基氨基酸);(3)转运受特定激素影响的溶质,可因激素缺乏或抗拒性而使回收障碍(如醛固酮过少,尿崩症时)。肾小管能量生成障碍和直接结构异常,更易引起全面病变,如Fanconi综合征时的广泛性肾小管功能失常。每种情况都可使腔内、细胞内或管周净转运过程受到影响。本章将对几种较常见的转运缺陷做一简要介绍。

近端肾小管功能紊乱

滤过的溶质80%~99%皆在近端肾小管回收,包括葡萄糖、氨基酸和磷酸盐等。尿中如有这些溶质大量流失,即为近端肾小管功能紊乱。

肾性糖尿

肾性糖尿(renal glycosurias)是近端肾小管葡萄糖回收的遗传性或获得性缺陷造成的,患者在血清葡萄糖浓度正常时亦可出现糖尿。

病理生理

D-葡萄糖可以通过一种需钠的立体特异性载体(stereospecific carrier),在近端肾小管跨越管腔表面而主动回收。葡萄糖回收量视滤过糖量而异,直至到达回收极量即Tm。达到饱和前,葡萄糖回收是不完全的,而呈"人字形展开"(splay)。展开的起点是滤出量与回收量已不相等、尿中有葡萄糖出现的葡萄糖滤过浓度(即葡萄糖"阈"〈threshold〉)。正常阈界浓度为200~240 mg/dL,远高于血浆葡萄糖浓度,故尿中葡萄糖含量极少(<125 mg/d)。D-葡萄糖回收动力学与典型酶动力学相当:Tm即与Vmax相当,而展开度则为Km。两种主要类型肾性糖尿时,要么是葡萄糖回收量(A型,Vmax或Km突变)改变,要么是亲和性(B型,Km或展开度突变)的改变。现已从不同染色体上发现为高亲和性(*SGLT1*)和低亲和性(*SGLT2*)编码的基因,这与以上观点是符合的;*SGLT1*在染色体22q13.1,*SGLT2*在16号染色体。单独*SGLT1*也能运载半乳糖,见于肠内。*SGLT1*缺陷已从葡萄糖-半乳糖吸收不良家族中发现。*SGLT2*突变则与家族性糖尿有关。两种缺陷都会影响肾糖阈,故血浆葡萄糖浓度正常时尿中亦有葡萄糖流失。静脉输注D-葡萄糖后,糖尿即甚显著。

病因

肾性糖尿罕见,发生率约0.2%~0.6%,属常染色体隐性遗传,杂合子糖尿更为显著。Vmax和Km变量通常都是分别遗传的(但非一概如此),这由它们分属不同基因亦可想见。肾活检未发现比较一致

表 122-1

肾单位转运缺陷伴随的临床综合征

近端肾单位

Ⅰ. 选择性转运缺陷

A. 肾性糖尿
  1. 原发性
  2. 联合性
    a. 葡萄糖/半乳糖吸收不良
    b. 葡萄糖甘氨酸尿
B. 肾性氨基酸尿
  1. 碱性氨基酸尿
    a. 一般:胱氨酸尿(胱、赖、精、鸟氨酸)
    b. 特异性:高胱氨酸尿,二碱基氨基酸尿(赖、精、鸟氨酸),赖氨酸尿
  2. 中性氨基酸尿
    a. 一般:Hartnup 病
    b. 特异性:蛋氨酸尿,色氨酸尿,组氨酸尿
  3. 亚氨基甘氨酸尿
    a. 一般(脯、羟脯、甘氨酸)
    b. 特异性:甘氨酸尿
  4. 二羟氨基酸尿
    a. 一般(谷氨酸,天冬氨酸)
C. 近端肾小管性酸中毒
  1. 原发性:特发性或遗传性
  2. 暂时性(婴儿)
  3. 碳酸酐酶缺乏、抑制、失常
    a. 药物:乙酰唑胺,磺胺药,磺胺米隆乙酸盐
    b. 特发性?
D. 肾性尿酸紊乱(第 113 章)
E. 钙、磷紊乱(第 257 章)

Ⅱ. 非选择性转运缺陷:Fanconi 综合征

A. 原发性:特发性或遗传性
B. 遗传性系统性疾病
  1. 胱氨酸病
  2. Lowe 综合征
  3. Wilson 病
  4. 酪氨酸血症
  5. 遗传性羟化酶缺乏
  6. 丙酮酸羟化酶缺乏
C. 异常血红蛋白状态
  1. 多发性骨髓瘤
  2. 单克隆丙球病
D. 继发性甲状旁腺功能亢进及慢性血钙增高
  1. 维生素 D 缺乏或抗拒
  2. 维生素 D 依赖性
E. 药物和毒素
  1. 过期四环素
  2. 甲色酮
  3. 链佐星
  4. 胶水
  5. 庆大霉素
  6. 异环磷酰胺
F. 重金属
  1. 铅
  2. 镉
  3. 汞
G. 小管间质病
  1. Sjögren 综合征
  2. 髓囊肿病
  3. 肾移植
H. 其他疾病
  1. 肾病综合征
  2. 淀粉样变性
  3. 骨质疏松
  4. 阵发性睡眠性血红蛋白尿

肾袢

Ⅰ. Bartter 综合征

Ⅱ. 药物

A. 呋噻米
B. 布美他尼
C. 依他尼酸(利尿酸)

远端肾单位

Ⅰ. 选择性转运缺陷

A. 经典型远端肾小管性酸中毒
  1. 原发性:遗传性或特发性
  2. 遗传性系统性疾病
    a. Ehlers-Danlos 综合征
    b. 血液病:遗传性椭圆形红细胞增多,镰状细胞贫血,碳酸酐酶 I 缺乏或失常
    c. 髓质囊肿病
    d. 伴随神经性耳聋
    e. Ⅲ型糖原病
  3. 自身免疫病
    a. 高丙球血症:高丙球血症性紫癜,冷球蛋白血症,家族性
    b. Sjögren 综合征
    c. 甲状腺炎
    d. 肺纤维化
    e. 慢性活动性肝炎
    f. 原发性胆汁性肝硬化
    g. 系统性红斑狼疮
  4. 伴有肾钙质沉着的疾病
    a. 原发性甲状旁腺功能亢进
    b. 维生素 D 中毒
    c. 甲状腺功能亢进
    d. 尿钙排出增多:特发性或遗传性
    e. 遗传性果糖耐受不良
    f. 髓质海绵肾
    g. Fabry 病
    h. Wilson 病
  5. 药物或中毒性肾病
    a. 两性霉素 B
    b. 甲苯
    c. 胶水
    d. 镇痛剂
    e. 环拉酸

表 122-1

肾单位转运缺陷伴随的临床综合征(续)

6. 小管间质病
    a. 尿路结石继发慢性肾盂肾炎
    b. 尿路梗阻
    c. 肾移植
    d. 麻风
    e. 高草酸尿
7. 其他

B. 肾小球功能障碍性肾小管性酸中毒

C. 盐皮质激素过多和其他钾分泌病(第 242 章)

Ⅱ. 非选择性转运缺陷;广泛性远端肾小管性酸中毒,血钾增高和肾性失盐

A. 原发性盐皮质激素缺乏(第 240 章)

B. 低血管紧张素血症
1. 转化酶抑制剂:卡托普利,依那普利
2. 血管紧张素受体阻滞剂

C. 低肾素血症性醛固酮减少
1. 糖尿病肾病
2. 小管间质性肾病
3. 肾硬化
4. 非类固醇抗炎药
5. 获得性免疫缺陷综合征

D. 抗盐皮质激素性血钾增高
1. 无盐流失:遗传性
2. 有盐流失
    a. 儿童型
    b. 小管间质性肾病:甲氧西林,梗阻性肾病,移植,镰状细胞病,环孢菌素
    c. 其他药物:螺内酯,阿米洛利,氨苯蝶啶

肾袢和髓质集合管

Ⅰ. 尿崩症(第 238 章)

Ⅱ. 抗利尿激素分泌失当综合征(第 112 章)

Ⅲ. 其他浓缩和稀释功能障碍

的病理改变。与氨基酸尿症不同,未发现肠内转运缺陷。肾性糖尿是毫无症状的。

妊娠末 3 月和慢性肾功能障碍末期,间断性糖尿不算罕见(第 123 章,第 253 章),此时的葡萄糖转运功能改变,与所有单个肾单位肾小球滤过率(GFR)增加所致肾小管流动速率的增高有关。儿童有一种罕见病变,即 *SGLT*1 明显减低致使肠和肾脏对葡萄糖与半乳糖回收不良,而有腹泻和糖尿发生。

诊断

如膳食中含糖量 50%,血糖不增高(血清葡萄糖水平 <140 mg/dL)而尿中葡萄糖流失量 >500 mg/24h,即可诊断肾性糖尿病。为证实排出的是葡萄糖,应以葡萄糖氧化酶法检测,以除外其他糖尿(戊糖尿、果糖尿、蔗糖尿、麦芽糖尿、半乳糖尿、乳糖尿等)。还要以适当试验,除外并存的肾小管转运缺陷(氨基酸、碳酸氢盐、磷、尿酸等)如 Fanconi 综合征,以及糖尿病等。必要时还可以葡萄糖负荷试验对 Vmax 及 Km 变异型进行鉴别。此症完全良性,无需治疗。

肾性氨基酸尿症

肾性氨基酸尿症(renal aminoaciduria)是肾小管转运的先天性缺陷,患者尿中一种或几种氨基酸排出增多,肠中对该氨基酸亦常吸收不良(表 122-1)。

一般特征

20 种 L-氨基酸主要是在近端肾小管回收的,回收率可达滤过量的 95% ~98% 以上。近端肾小管跨越腔膜的立体特异性氨基酸转运,与钠相随,而由管腔与细胞间钠浓度梯度推动。回收动力学与 D-葡萄糖相似。氨基酸转运系统至少已有 5 组(类)报道:(1) **碱性**——赖氨酸,精氨酸,鸟氨酸,胱氨酸;(2) **酸性**——天冬氨酸和谷氨酸;(3) **中性氨基**

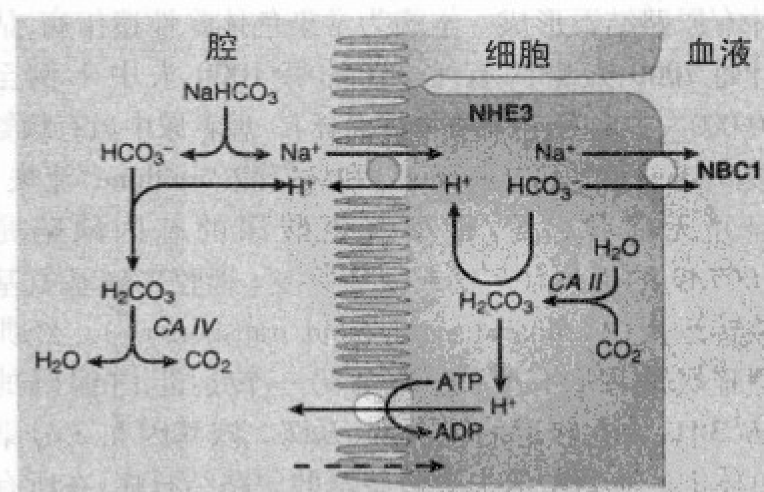


图 122-1 近端肾小管细胞向尿分泌质子和回收 H^+ 与 HCO_3^-,都是碳酸酐酶Ⅱ(CAⅡ)作用的结果。H^+ 在顶端 NA^+/H^+ 交换器(NHE3)和 H^+-ATP 酶泵作用下外出,跨越腔膜。HCO_3^- 的基侧面(血液面)转移则是基侧 Na^+/HCO_3^- 协同转运蛋白(NBC1)作用所致。

类——甘氨酸，脯氨酸，羟脯氨酸，肌氨酸；（4）**中性（Hartnup）类**——丙氨酸，丝氨酸，苏氨酸，氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，苯丙氨酸，谷氨酰胺，组氨酸，天冬酰胺，酪氨酸，色氨酸，瓜氨酸；（5）**β－氨基酸**——牛磺酸，β－丙氨酸，β－氨基异丁酸。遗传性载体功能失常致使所有氨基酸自尿流失的有胱氨酸尿（碱性氨基酸尿），二羟氨酸尿，Hartnup 病（中性氨酸尿），亚氨基甘氨酸尿（iminoglycinuria）等。转运一种或几种氨基酸，至少有25种选择性氨基酸载体。人类这些载体失常引起更具选择性的氨基酸尿症：高胱氨酸尿（hypercystinuria）、组氨酸尿（histidinuria）和赖氨酸尿（lysinuria）。

很多近端肾单位氨基酸载体也在胃肠上皮细胞的腔（刷缘，brush border）膜内表达，故肾脏对氨基酸排出增多的同时，肠内对该氨基酸吸收亦有障碍。但因二肽和三肽仍能由肠正常吸收，故很少因氨基酸吸收不良而发生营养问题。

诊断肾性氨基酸尿（renal aminoaciduria），必须除外该氨基酸的血浆水平增高，因为任何时候只要氨基酸滤出量超逾肾小管的转运能力，就会发生“超负荷”性即“肾前性”氨基酸尿。大多数先天性氨基酸代谢缺陷皆以此型氨基酸尿出现，因为血浆中那些代谢不良的氨基酸浓度都会剧烈增高。反之，肾性氨基酸尿则是在血浆氨基酸水平减低或正常时发生的，因为它是先天性肾小管转运缺陷所致。

胱氨酸尿

胱氨酸尿（cystinuria）是指一组肾转运障碍，共同特点为尿中高度难溶性氨基酸（胱氨酸）排出增多，并有尿路结石形成。本病为常染色体隐性遗传病，估计每 7000 人中约有 1 例（约每 1000 人中 1 例至 20 000人中 1 例，视调查群体而异）。患者尿中虽有赖氨酸（lysine）、精氨酸（arginine）和鸟氨酸（ornithine）流失，但并无症状。Ⅱ、Ⅲ型胱氨酸尿的基因缺陷是 *SLC7A9* 的单一点突变或缺失突变（管腔二碱基氨基酸转运蛋白〈dibasic amino acid transporter〉）。经典型胱氨酸尿（Ⅰ型）还有为另一转运蛋白编码的 *SLC3A1*，由它转运的蛋白即 *rBAT*。该基因在 2 号染色体上。胱氨酸流失导致胱氨酸尿路结石症，在所有尿路结石中约占 1% ~2%。结石形成一般是在年届 20 ~30 岁时显露，但早在婴儿期迟到九旬高龄时出现亦尝有之，男子病情更重。胱氨酸结石不透 X 线，能形成鹿角形结石，并为草酸钙结石形成提供基础。症状包括肾绞痛，可伴有梗阻及感染。胱氨酸尿与中枢神经系统病变的联系，尚无充分证据。有关肾结石的更详讨论见第 126 章。

任何肾结石病人都应想到胱氨酸尿问题，即使结石主要是草酸钙构成的。检尿可能发现典型六角形晶体，清晨排出的酸性浓尿中，尤易检出。氰化物－硝普盐试验用于筛检甚为实用，胱氨酸浓度 >75 ~150 mg/dL 即可检出。但因可能出现假阳性，故确诊仍需薄层或离子交换层析（thin layer or ion-exchange chromatography）。成人胱氨酸排出率 >18 mg/g（肌酐）即可确诊。纯合子排出率常在 250 mg/g 以上。

胱氨酸尿的内科治疗目的是使尿中胱氨酸排出浓度保持在其可溶度之下（300 mg/L）。排出大量碱性尿液（pH >7.5），可使胱氨酸溶解度增至此水平。由于胱氨酸排出量可能达到 1 g/24h，故每日饮水量需达 4 L。把胱氨酸转化为溶解度较高的化合物，最有效的方法是应用 D－青霉胺（D-penicillamine），它能通过二硫化物交换反应产生半胱氨酸－青霉胺。吡哆醇（pyridoxine）亦不可少，因为青霉胺能造成此辅因子的匮乏。硫丙甘化合物（mercaptopropionylglycine，XMPG）更具宏效，因其二硫化物交换反应更强，副作用似比 D－青霉胺为少。

Hartnup 病

本病为中性氨基酸尿，是一种罕见的常染色体隐性遗传病（每 26 000 名出生婴儿中约有 1 例），临床表现则以烟酰胺（nicotinamide）缺乏为主。由于烟酰胺约 50% 正常情况下是由色氨酸（tryptophan）代谢提供的，故如色氨酸吸收不良又由尿中流失，即可造成烟酰胺缺乏，特别是膳食中烟酰胺摄入又嫌不足时。因此此病可以说明肠和胃转运机制缺陷的重要性。烟酰胺缺乏的临床表现是间歇性的，儿童常更显著，如皮肤日晒区的陪拉格（糙皮病）（pellagra），小脑共济失调等，有时尚有精神改变。

有糙皮病或小脑症状的病人，如无烟酸缺乏史，即应疑及 Hartnup 病。确诊可作尿层析。患者同胞手足应做杂合子检查。补充烟酰胺（40 ~250 mg/d）即可防止糙皮病和神经性改变。

其他氨基酸尿

其他较少见的无症状氨基酸尿还有亚氨基甘氨酸尿（iminoglycinuria）、孤立性多胱氨酸尿（其他碱性氨基酸排出不增多）、孤立性甘氨酸尿和二羟基氨酸

尿等。尿中二碱基氨基酸排出增多以及孤立性赖氨酸尿(lysinuria)、组氨酸尿(histidinuria)和蛋氨酸尿(methioninuria)等罕见病变,皆以精神发育迟缓(mental retardation)为主要症候。

近端肾小管性酸中毒(近端 RTA)

本病为近端肾小管选择性酸化机制缺陷所致高氯低钾血症性代谢性酸中毒,患者在酸中毒时仍排出正常酸度的尿,血浆碳酸氢盐浓度正常时,尿中此物流失即甚显著。

病理生理

85%~90%碳酸氢盐都是在近端肾单位滤出的,主要是通过 Na^+/H^+ 交换和碳酸酐酶作用下 H_2CO_3 降解为 $CO_2 + H_2O$(图 122-2)。常染色体隐性近端 RTA 的转运蛋白缺陷是称为 NBC1 的基侧膜 Na-HCO_3 协同转运蛋白(cotransporter)。正常 Na^+/H^+ 交换(NHE_3)或碳酸酐酶活力如受干扰,即有大量碳酸氢盐发送至远端肾单位。人类尚未发现 NH_3 缺陷,但碳酸酐酶Ⅱ的常染色体隐性遗传则已发现,患者尚有骨质疏松和脑钙化。

由于碳酸氢离子回收能力有限,故从尿中大量流失。血浆碳酸氢盐浓度正常情况下,滤过的碳酸氢离子流失 15%以上,是近端 RTA 的特异性表现。近端肾小管碳酸氢离子回收缺陷,到达远端肾单位的碳酸氢离子增多,还会促使钾分泌增加,致使血钾减低。由于血浆碳酸氢盐浓度和滤出量减低,向远端肾单位发送的碳酸氢离子绝对量将不断减少。如此经过一

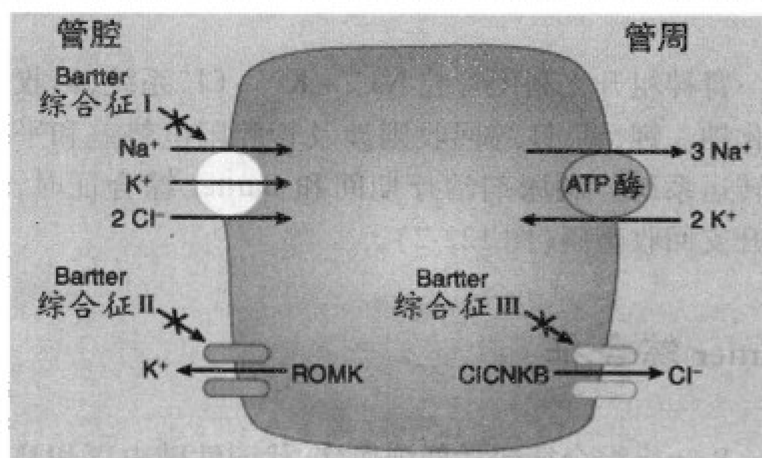


图 122-2 Henle 袢粗升支通路。Na^+-K^+-$2Cl^-$ 协同转运蛋白(NKCC2)回收 Cl^-,能量来自基侧膜 Na-K-ATP 酶和 ClC-Kb。ROMK 把 K^+ 回收进入管腔,而使 NKCC2 活力提高。3 种类型的 Bartter 综合征缺陷,图中皆有表示。

定时期后,一般当血浆碳酸氢盐浓度到 15~18 mM 时,远端肾单位已能胜任近端发送量,碳酸氢盐尿即可停止,尿液 pH 亦可正常减低,酸的净排出量与体内酸生成量达成平衡,从而在代谢性酸中毒的代价下,重建酸碱平衡。

临床表现

近端 RTA 的临床征象,与酸血症(生长停滞、食欲不振、营养不良、容量缺失)、低钾血症和钾缺失(肌肉疲软、多尿、夜尿、烦渴)以及矿质、甲状旁腺和维生素 D 代谢紊乱(佝偻病与骨软化)等相关。近端 RTA 罕见,通常都与 Fanconi 综合征有关(表 122-1)。*NBC*1 突变病人有白内障、青光眼和带状角膜病(band keratopathy)。Ⅱ型碳酸酐酶缺乏者有骨质疏松。

诊断和治疗

近端 RTA 的实验室检查所见主要为高氯低钾血症性代谢性酸中毒。如患者已有酸血症,则尿为酸性,酸净排出量等于体内酸生成量。如输注碳酸氢盐使其血浆浓度正常,尿中将有大量碳酸氢离子排出(>滤过量的 15%)。近端 RTA 一般不是一项孤立的诊断,而是 Fanconi 综合征的一部分。如有可能,应对其基础病因进行治疗(如多发性骨髓瘤),药物或毒素所致者(如重金属),应予剔除。如以上两项皆不存在,只能以大量碳酸氢钠(钾)治疗。治疗后,血浆碳酸氢盐水平增高,钾流失亦将增多,补钾亦须相应提高,因为单由碳酸氢盐是不能矫治此症的。应用利尿剂(特别是噻嗪类)所致容积缩减,亦意在提高近端碳酸氢离子回收分数。维生素 D 同类物必要时亦应给予。

广泛性近端肾小管功能失常:Fanconi 综合征

Fanconi 综合征时,近端肾小管转运功能障碍是全方位的,表现为糖尿、广泛性氨基酸尿、近端 RTA 磷酸盐尿和尿酸尿等症候。管腔与细胞间钠梯度是促使近端肾小管上皮回收有关化合物的推动力。造成钠梯度消失的机制是:原发性 Na^+-K^+ATP 酶失常,细胞对钠的通透性增高,氧化还原电势或细胞内磷酸盐供应失常所致代谢能量的减低。近来认为

Fanconi 综合征与线粒体 DNA 缺失有关,特别是弥漫性肾小管病时的线粒体肌病(mitochondrial myopathy)。引起 Lowe 综合征的基因亦已确定(*OCRL1*),很多病人都已发现突变。正常该基因是为肌醇聚磷酸-5 磷酸酶(inositol polyhosphate-5 phosphatase)编码,此酶作用为促使 5-磷酸从肌醇(1,4,5)-三磷酸上脱除。

除了上述溶质外,对钙、镁、枸橼酸和低分子量(<50 kD)蛋白的回收亦有障碍,血清浓度亦常减低。由于25(OH)维生素 D 是在近端肾小管线粒体转化为 $1,25(OH)_2$ 维生素 D 的,故循环中 $1,25(OH)_2$ 维生素 D 浓度亦可减低。

临床表现

由于矿质和维生素 D 代谢的复杂紊乱,因此最常见的临床表现为代谢性骨病,儿童为佝偻病,成人则为骨软化(第 259 章)。儿童常见恶心、发作性呕吐、食欲不振和明显生长迟缓。其他如多尿及缺钾所致肌肉疲软等。

病因

Fanconi 综合征病因见表 122-1。最常见的是遗传病即胱氨酸病,细胞内胱氨酸聚集,主要见于肾、肝、肠、淋巴组织、结膜、甲状腺、角膜和骨髓的溶酶体中。胱氨酸病可在周岁后以 Fanconi 综合征出现,或在儿童时期(婴儿肾病型)及青春发育期以肾衰竭出现。有一种成人型可能表现为角膜和结膜的胱氨酸晶体沉积,此型一般皆为良性。此病的缺陷是作为溶酶体胱氨酸转运蛋白的胱氨酸蛋白①缺失或突变,致使胱氨酸输出障碍。有一种 Fanconi 综合征,可由膳食诱发,即果糖醛缩酶 B(fructose aldolase B)缺乏所致遗传性果糖耐受不良(hereditary fructose intolerance)(第 214 章)。患者可因摄入果糖而发生急性症状,如恶心、呕吐、腹痛、神经功能失常以及严重低磷酸盐血症等。Fanconi-Bikel 综合征患者有 *GLUT4* 突变,这是易化扩散(facillitative diffusion)肝型葡萄糖转运蛋白的基因。患者还有肝肾糖原贮存以及葡萄糖与半乳糖活化障碍。成人获得性 Fanconi 综合征的最常见病因是异常蛋白血症(dysproteinemia)、重度金属接触(特别是长期接触镉和急性铅接触)以及免疫病变(表 122-1)。老人出现 Fanconi 综合征,应首先考虑多发性骨髓瘤,直至另有证实。

以 X 连锁形式出现伴有尿钙增多和低分子量蛋白尿的肾钙质沉着症(nephrocalcinosis)即**Dent 病**,还有肾小管功能紊乱,如氨基酸尿、磷酸尿和糖尿以及代谢性骨病、进行性肾衰竭等。此病是由于电压门控氯化物通道 5(voltage-gated chloride channel 5)(CIC5)突变所致,特别是在近端小管的 S_3 段。剔除 CIC5 基因建立的小鼠模型证明:此基因缺失可使鼠发生同样的 Dent 病。

近端肾小管内体(endosome)里发生的滤出蛋白降解性胞吞过程,需要一种 H^+-ATP 酶在内体作用。CIC5 突变时,内体酸化过程被阻断,内体对低分子量蛋白的摄取减少。

诊断

如有全肾小管功能失常证据,即可作出诊断。但需追查 Fanconi 综合征的内在病因。成人需做血清与尿电泳。

治疗

治疗为补充钠、钾[可用至 10~15 mEq/(kg·d)]以及磷酸盐、镁和维生素 D 制剂。内在病因的治疗亦应重视。半胱胺(cysteamine)对胱氨酸病、D-青霉胺对 Wilson 病(第 224 章)、限制果糖对遗传性果糖耐受不良以及改变外界环境或应用螯合剂(对铅)以清除重金属等,亦可收效。

肾袢粗升支功能失常

肾袢粗升支利用管腔 $Na^+-K^+-Cl^-$ 系统,回收氯化钠。钾、钙、镁的回收则涉及管腔阳电势差和平行转运系统。利尿剂治疗期间和 Bartter 综合征时,粗升支回收障碍(图 122-2)。

Bartter 综合征

Bartter 综合征包括低钾血症、代谢性碱中毒和高

---

①cystinosin,现知它是溶酶体膜蛋白,需要两个溶酶体导向信号,C 端有一经典性 GYDQL 基元和一新的构象基元,核心即 YFPQA。

——校者

肾素血症性醛固酮增多,但无高血压和水肿。

病理生理

近来的研究发现 Bartter 综合征至少是由 3 种基因缺陷引起的:(1) Ⅰ型,髓质肾袢粗升支对布美他尼敏感的 $Na^+ - K^+ - Cl^-$ 协同转运蛋白(co-transporter)的编码基因突变丧失功能;(2) Ⅱ型,在新生儿型中为内向整流钾通道基因 ROMKI 缺陷;(3) Ⅲ型,基侧膜氯化物通道 CICKB 缺陷。细胞外液量轻度缺失引起高肾素血症性醛固酮增多,肾活检可见球旁增生。向集合管发送的氯化钠增多,促使钾分泌(可因同时存在的醛固酮增多而加剧),而使血钾明显减低。

临床表现

Bartter 综合征常在儿童时期出现,属常染色体隐性遗传,男性受累较多。成人病例亦有报道。临床症候主要与血钾减低有关,如生长停滞、肌肉软弱、抗加压素性多尿(包括多尿、夜尿、遗尿)等。二价阳离子(钙、镁)流失和代谢性碱中毒可因血钙减低而有 Trousseau 和 Chvostek 征。这些电解质紊乱亦可以麻痹性肠梗阻和儿童生长停滞出现。

诊断

诊断 Bartter 综合征前,须先除外其他伴有血钾减低、代谢性碱中毒和继发性高肾素血症性醛固酮增多的改变。伪造呕吐、慢性腹泻以及长期偷服利尿剂或缓泻剂引起的症状和实验室改变与 Bartter 综合征无异。故诊断前应先确定尿氯浓度 >20 mmol/L,并经筛检试验确定尿中无利尿剂,便中无缓泻剂(酚酞试验)。一般说来,其他原发性肾素分泌增多和盐皮质激素增多的情况都不难除外,因为它们都会伴有高血压。

治疗

治疗为切断肾素-血管紧张素-醛固酮和激肽-前列腺素轴以矫治低钾血症;补钾、补镁以及酌用普萘洛尔、螺内酯、前列腺素抑制剂(可用阿司匹林或吲哚美辛)、卡托普利等。

远端肾单位功能失常

远端肾单位包括远曲小管和集合管,吸收小管液中的终量钠,分泌钾、氢离子亦在此处。钠、钾和酸碱调节的选择性或联合缺陷,有获得性也有先天性的。

Bartter 综合征的 Gitelman 变异型

Gitelman 描述的尿钙减少性低镁血症变异型,是由于远曲小管对噻嗪敏感的 $Na^+ - Cl^-$ 协同转运蛋白基因缺陷,故亦为远端肾小管病。临床表现一般不像新生儿型和成人型 Bartter 综合征严重,但也可能使病人发生痉挛性肌痛和疲困。患者需坚持口服镁剂治疗。

经典型远端肾小管性酸中毒

经典型远端(Ⅰ型)RTA 是远端选择性酸化缺陷所致低钾高氯血症性代谢性酸中毒。

病理生理

远端肾单位(特别是皮质和髓质集合管)一般可使尿液 pH 比血液降低 2~3 pH 单位,以促使滤过的缓冲剂(主要是磷酸离子)水合形成可滴定酸,内生氨形成铵。如在代谢性酸中毒情况下,远端肾单位仍未能使管腔 pH 降至 5.5 以下,即为经典型远端 RTA。由于尿液 pH 失之过高,酸排出量(可滴定酸+铵-碳酸氢盐)减少,低于体内酸的总生成量。钾分泌增加可能是由于远端肾单位为保持电化学推动力而竞争性分泌的质子减少。酸化缺陷可能由于远端肾单位质子分泌泵的数量不足;另一方面,也可能是酸跨越腔膜的回渗漏,这样即使质子分泌正常也不能形成正常的 pH 梯度。

基因缺陷所致 $Cl^- - HCO_3^-$ 阴离子交换器即 AE-1 异常,是常染色体显性Ⅰ型远端 RTA 的病因。常染色体隐性远端 RTA 并有耳聋病人,已发现 H^+ -ATP 酶的 B1 亚单位缺陷。无耳聋的常染色体隐性病型则是 H^+ -ATP 酶的辅助亚单位缺陷所致。

表 122-2

肾小管性酸中毒

类型	肾缺陷	GFR	血浆[K⁺]	近端酸化 HCO_3^-回收 (HCO_3^-负荷时)	远端酸化 尿最低 pH (酸中毒时)	远端酸化 UAG≈-尿[NH_4^+] (酸中毒时)
近端(Ⅱ型)	近端酸化功能↓	正常	↓	↓	<5.5	0 或 +
经典型远端(Ⅰ型)	远端 pH 梯度↓	正常	↓	正常	>5.5	0 或 +
肾小球功能障碍	NH_3 生成↓	↓	正常	正常	<5.5	0 或 +
广泛性远端(Ⅳ型)	醛固酮作用↓	↓	↑	正常	<5.5	0 或 +

UAG = 尿阴离子间隙 = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] ≈ [NH_4^+];GFR = 肾小球滤过率。

临床表现

远端 RTA 可见于婴儿、儿童和成年期,临床表现即酸中毒或血钾减低已见前述。肾钙质沉着和肾结石皆常见,可能是远端 RTA 病因,亦可为其所致。但骨病不像近端 RTA 时那样常见。经典型远端 RTA 也可能是遗传性(一般为常染色体显性遗传)的,或为自身免疫病、药物和毒素以及各种小管间质病所致(表 122-1)。

诊断

如发现高氯低钾血症性代谢性酸中毒而尿 pH 又失之过高(>5.5),且酸净排出量减低,诊断即可成立。测定尿中阴离子间隙(即尿钠+钾-氯离子,与尿铵〈NH_4^+〉的负值相当)有助于诊断。腹泻时尿中阴离子间隙负值增大,故尿铵浓度增高(尿液 pH 高即出于此),而经典性远端 RTA 时阴离子间隙为零或为正值,并因酸化障碍而使尿铵浓度减低。如血浆碳酸氢盐浓度正常,而在 NH_4Cl 的急性酸刺激下尿液 pH 未能减至 5.5 以下,即为不完全性经典型远端 RTA。

治疗

碱剂治疗一般皆极有效。每日碱量成人为 1~3 mEq/kg,以代偿体内正常产酸量加尿中碳酸氢离子的少量流失。与近端 RTA 不同,碱剂治疗可使钾的流失减少。

肾小球功能障碍与 RTA

中度肾功能障碍时可因氨发送不足而伴有血钾正常的高氯血症性代谢性酸中毒(肾小球滤过率 20~30 mL/min),特点为尿 pH 尚能相应减低,只是尿中酸(铵)的净排出量低于正常。

远端肾单位非选择性功能失常:广泛性远端 RTA,血钾增高和肾性失盐

这些病变是由于醛固酮缺乏或被拮抗,致使远端肾单位广泛性功能失常,故因酸净排出量低于正常又常伴有盐的流失而发生高钾高氯血症性(Ⅳ型)代谢性酸中毒。

病理生理

醛固酮影响远端钠回收,可使尿钠水平减至 10 mEq/L 以下。钠回收造成的管腔负电势差则有利于钾和氢离子的分泌。钠回收以及钾、氢离子分泌中断,可能由于远端肾单位细胞缺陷、醛固酮生成或作用减低、钠回收减少以及氯回收增多对管腔负电势的影响等原因。它们中间任何一项因素的改变,都可使氢与钾的总排出量减少,造成高钾血症性代谢性酸中毒。这种血钾增高对肾内氨生成还有单独抑制作用,从而使肾的酸化缺陷更为加剧。但远端肾单位降低尿液 pH 的功能则仍保持正常。

治疗

在高氯血症性代谢性酸中毒中,广泛性远端

RTA 的独特之处在于:它是一种高钾血症性病变(表122-2)。低肾素血症或小管间质性肾病时,肾小球滤过率皆减低,但仍比肾小球功能障碍的 RTA 时为高(≥30 mL/min)。血钾增高和弥漫性远端 RTA 时,如盐皮质激素缺乏,则 9α-氟可的松 0.1 mg/d 治疗有效。低肾素血症所致者,须用大剂量合成盐皮质激素(可至0.5 mg/d),因患者对盐皮质激素已有抗拒性。经此治疗可能发生高血压。袢利尿剂(呋噻米或依他尼酸)亦有效验,尤宜于因高血压未能应用盐皮质激素时,因为它们即使在醛固酮减少时亦可促使尿钾排出。除利尿外辅助疗法如限制膳食中钾摄入量(<50 mEq/dL),碱剂治疗以补偿每日酸产量[碳酸氢钠 1~3 mEq/(kg·d)],有时尚可短程应用阳离子交换树脂。

推荐阅读

Igarashi T, Sekine T, Watanabe H. Molecular basis of proximal renal tubular acidosis. J Nephrol, 2002, 15 (Suppl 5): S135 - S141.

近端肾小管性酸中毒的分子基础(综述)。

Kalatzis V, Antignac C. New aspects of the pathogenesis of cystinosis. Pediatr Nephrol, 2003, 18: 207 - 215.

胱氨酸病发生机制的新进展。复习肾性 Fanconi 综合征的最常见遗传病因。

Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H^+-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. Nat Genet, 1999, 21: 84 - 90.

H^+-ATP 酶 B1 亚单位编码基因突变,引起伴有感觉神经性耳聋的肾小管性酸中毒。这是描述远端 RTA 的重要文献。

Scriver CR, Beandet AL; Valle D, et al (eds). The Metabolic snd Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: MeGraw-Hill, 2001, pp4891 - 5240.

名著:《遗传病的代谢和分子基础》(第 8 版)中,讨论膜转运系统的有关章节,对深入了解近端肾小管病很有帮助。

Wills N, Fong P. CIC chloride channels in epithelia: Recent progress and remaining puzzles. News Physiol Sci, 2001, 16: 161 - 166.

上皮 CIC 氯通道的进展和尚待解决的问题。

Zelikovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. Pediatr Nephrol, 2001, 16: 919 - 935.

肾小管转运障碍的分子病理生理,全面评述引起这类病变的突变。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,王小磊,莫凌菲 校)



第 123 章
糖尿病与肾

Raymond C. Harris

糖尿病肾病的流行病学

在工业化国家，糖尿病是终末期肾病（ESRD）的主要病因。由糖尿病所致 ESRD 的发病率和患病率还在继续增加。以美国而言，接受透析法和肾移植的病人中，30% 以上是由于糖尿病肾病（diabetic nephropathy）而陷于 ESRD 境地的，新发 ESRD 病例中，40% 是糖尿病所致。

美国、欧洲和日本的糖尿病，约 92% 都是 2 型而不是 1 型（胰岛素缺乏性）。因此糖尿病继发 ESRD 中，80% 以上都见于Ⅱ糖尿病者。过去曾认为 2 型糖尿病所致 ESRD 不像 1 型糖尿病常见，但是 1 型和 2 型糖尿病者队列随访更长时间就会发现肾病的死亡率是相等的。在美国，2 型糖尿病所致 ESRD 的人口学（demographics）特征，也是 2 型糖尿病患病率的反映，即以女性和非裔、拉美裔、土著和亚裔美国人发生较多，发生高峰时段是年届 50～70 岁。

糖尿病肾病的病理

血糖增高

越来越多的证据表明血糖增高（hyperglycemia）的代谢影响，是发生糖尿病肾病的最重要病原因素。斯德哥尔摩糖尿病治疗研究（SDIS）和糖尿病控制与并发症试验（DCCT）都清晰证明：严格控制血糖，可使 1 型糖尿病者肾病和其他微血管并发症的发生减少。●不仅如此，在胰移植较长时期（10 年）后，糖尿病肾病的肾损害已发现能够恢复。细胞内葡萄糖代谢增加，多元醇通路（polyol pathway）活化（可使二酰基甘油〈diacylglycerol〉新合成和蛋白激酶活力增高），以及非酶蛋白的糖化（glycation）（晚期糖化终末产物，AGE）等，都被认为与糖尿病肾病和其他糖尿病性微血管病的发生有关。

慢性血糖增高，无疑是糖尿病肾病发生的内在基础，但另如遗传、血流动力学和代谢因素等，肯定也有关系，因为糖尿病人中只有部分发生这样的病变。

遗传因素

1 型和 2 型糖尿病都有家族性聚集现象。1 型糖尿病者的同胞手足，有生之年发生糖尿病肾病的风险在 70% 以上。2 型糖尿病者发生糖尿病肾病，似也有遗传因素（genetic predisposition）。人们认为：饰变基因（modifier genes）对糖尿病肾病的发生和损害的进展速度（即从微清蛋白尿发展至 ESRD）有重要影响。糖尿病肾病可能是一种多基因病。现已提出很多备选基因，可能对糖尿病肾病的发生施加影响，或诱导其发生；根据实验模型和基因连锁分析（gene linkage analysis），还已提出很多备选基因。在已被鉴定的备选基因中，血管紧张素转化酶（ACE）基因多态性（polymorphisms）受到广泛关注。占压倒优势的证据都提示：ACE 基因的插入或缺失（I/D）多态性本身，并不诱发糖尿病肾病，但能预测它在 1、2 型糖尿病中的发展速度。有些（不是所有）连锁研究也提示：血管紧张素原（angiotensinogen）多态性与 I 型血管紧张素Ⅱ受体多态性，与糖尿病肾病的发生有关。糖尿病人的内皮功能失常，血管一氧化氮（NO）合成障碍。连锁研究提示内皮一氧化氮（NO）合酶（eNOS）多态性与肾病有关，皮马印第安人（Pima Indians）2 型糖尿病患者中已有报道。还有人提出：脂类代谢的遗传性改变，可能是糖尿病肾病的发生诱因，按此观点，载脂蛋白（apo E）多态性也被认为与糖尿病肾病的发生

有关。有些(不是所有)研究中,与细胞外基质生成(转化生长因子-β〈TGF-β〉,基质金属蛋白酶-9)有关的基因,对此也有连锁性。因此可以说,鉴定诱发基因,还会继续成为当前的研究热点,预料今后几年中,我们对有关基因相互作用的认识,还可能取得重大进展。

血流动力学

1型糖尿病人肾小球滤过率(GFR)增加,即所谓**滤过亢进**(hyperfiltration)现象(1型糖尿病人亦如此,但程度较低),据认为是输入小动脉舒张度高于输出小动脉,致使肾小球血流增多,肾小球毛细血管压增高造成的。肾小球还有肥大性改变,故肾小球毛细血管表面积增加。有人认为肾小球内这些血流动力学改变,可能导致糖尿病肾损伤的发生和发展。由于ACE抑制剂和膳食蛋白减低,可使实验动物这种球内毛细血管压增高的情况改善,因此滤过亢进的设想,也为这些治疗措施可能起到制止糖尿病肾病发展的作用(见后文),提供了理论依据。

激素和细胞因子

动物实验发现很多细胞因子、激素和细胞内信号传递途径都与糖尿病肾病的发生或发展有关,主要如TGF-β,血管紧张素Ⅱ,内皮缩血管肽,前列腺素,NO,蛋白激酶C等。由于这些因素也已发现与各种非糖尿病肾病有关,因此它们对糖尿病肾病的作用,可能不是特异性的。

临床表现

虽然糖尿病肾病中,只有少数患有1型糖尿病,但最能说明此症自然病史的,正是这组病例,因为糖尿病起病较易认定,而且1型糖尿病者也不像2型病例那样,一开始就常有共存疾病存在(如特发性高血压,动脉硬化性心血管病,肥胖等),本身即可造成慢性肾损伤。加之2型糖尿病起病年龄较迟,心血管病死亡率较高,未必能使糖尿病肾病的所有征象暴露无遗。但在皮马印第安人研究中,2型糖尿病者中的糖尿病肾病就能得到明确阐述,因为他们在年届四旬前后,就以强烈的遗传素因发生2型糖尿病,而他们的糖尿病肾病进展情况,与1型糖尿病人也是相似的。

在1型糖尿病者中,糖尿病肾病的发展可以看到4个较为清晰的阶段(分期)。Ⅰ期是在糖尿病征象出现后迅速出现的,肾脏发生肥大性改变(相对于年龄和体重相当的正常对照者而言),肾小球和肾小管都是如此。在糖尿病肾病初期,肾血流和GFR即可增多(约50%),虽未检出大量白蛋白尿(macroalbuminuria),但以酶联免疫吸附法(ELISA)、放射免疫法(RIA)和特异蘸条有时已能检出微量白蛋白(microalbuminuria),特别是在应激、体力劳动、并发疾病或血糖控制不良等情况时。1型糖尿病早期常无高血压,而2型糖尿病就诊时常已有之。

约30%1型糖尿病者发展到Ⅱ期,表现为微量白蛋白已稳定在30 mg/24 h以上。糖尿病人发展到这种临床静寂期的中位数时间是10年。虽然GRF仍然增高或保持在正常范围,但肾脏仍有组织学改变发生,特征是肾小球和肾小管基膜增厚,系膜基质开始扩增。如尚伴有其他血管损害,发生微量白蛋白的风险将大为增加,特别是有增生性视网膜病(proliferative retinopathy)出现时,微量白蛋白尿反映已有糖尿病肾病存在的可能性更会增加。从这点来说,微量白蛋白对糖尿病肾病的预报价值,1型比2型糖尿病时大,因为2型糖尿病人中,高血压发生多,而高血压本身即可发生微蛋白尿。

绝大多数有固定性微量白蛋白尿的病人,都在5~7年内发展为明显肾病(Ⅲ期)。此时患者已有明显蛋白尿(尿蛋白总量>500 mg/24 h),能由常规尿蛋白测试蘸条检出大量白蛋白尿(>200 mg/24 h)。1型病人进入Ⅲ期肾病时血压开始增高,2型病此前即常已有高血压,此时控制血压则常较难。

肾活检可见弥漫性或结节性(Kimmelsteil-Wilson)肾小球硬化。Kimmelsteil-Wilson损害虽被认为是晚期糖尿病肾病的特异性表现,但只有约25%病例有此改变。轻链肾病(light chain nephropathy)时也能见到类似Kimmelsteil-Wilson损害的结节型肾小球病。早年所说“无血糖明显增高的糖尿病肾病”,只是根据光学显微镜检查所见而言的,实际上可能是轻链病。结节型肾小球损害还可见于淀粉样变性(amyloidosis)和2型膜增生性肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis)。

糖尿病肾病的另一特异性改变是输入和输出小动脉透明变性(hyalinosis),与特发性高血压时的小动脉损害不同,后者只限于输入小动脉。明显糖尿病肾病时,还有进行性小管间质纤维化(tubulointerstitial

fibrosis)，在很多进行性肾病(包括糖尿病肾病)中，它与肾功能下降的相关性都是最密切的。GFR 开始降至正常范围以下，但血清肌酐仍在正常范围。

Ⅳ期即晚期糖尿病肾病时，肾功能持续下降至末期病变。蛋白尿已达肾病范围(>3.5 g/24 h)，并有系统性高血压，但无炎症性肾小球及小管间质性损害(前者如红细胞管型，后者如白细胞和白细胞管型)。肾脏体积可能比由肾功能障碍程度估计的更大。

2 型糖尿病人就诊早期，GFR 虽亦常增高，但增加程度一般不像胰岛素依赖性糖尿病那样显著。而且在发现糖尿病时，高血压和微量白蛋白尿发生率也较高，约 10% ~25% 病例是以这些改变而来就医的。现在还不清楚这种差别是由于二者在病理生理上存在的根本性差异，还是(或更可能是)由于 2 型病人潜在糖尿病其实已历多年，但因不易发生酮症(ketosis)而未被发现，加之可能还有其他诱发肾脏病变的相关情况。

其他肾脏并发症

除上述糖尿病肾病的临床表现外，糖尿病人还能发生其他肾与生殖泌尿系改变。轻至中度肾功能障碍的糖尿病人，常能见到Ⅳ型(低肾素、低醛固酮血症性)代谢性酸中毒和血钾增高。这些病人要注意监测因容量缺失而发生的严重高钾血症，启用干扰肾素 - 血管紧张素系统的药物如 ACE 抑制剂，血管紧张素 1 型(AT Ⅰ)受体阻滞剂，β - 肾上腺素能阻滞剂，非类固醇抗炎药，肝素，以及潴钾利尿剂后，血钾亦可增高。

糖尿病人生殖泌尿道细菌和真菌感染的发生率增高。除下尿路感染外，发生肾盂肾炎(pyelonephritis)和肾内及肾周脓肿的风险也增加。

2 型糖尿病者中，一侧和两侧肾动脉狭窄发生率，比年龄相当的非糖尿病者高，如患者出现顽固性高血压，或在启用 ACE 抑制剂或 AT Ⅰ 受体阻滞剂后，血清肌酐立即迅速增高，即应想到这一可能。其他可使肾功能迅速破坏的病因如肾乳头坏死并因乳头腐脱引起输尿管梗阻，自主神经病所致膀胱功能失常引起的尿路梗阻病，以及造影剂诱导的急性肾小管坏死等。此外，糖尿病人还可因充血性心力衰竭或自主神经病所致胃轻瘫(gastroparesis)或腹泻引起的容量缺失，而陷于肾前性氮质血症(prerenal azotemia)及急性肾小管坏死(acute tubular necrosis)。

糖尿病肾病的预防

前已指出，研究资料已充分证实：严格控制血糖，虽能使糖尿病肾病的发生明显减少，但仍不能完全消除此症的发生。不仅如此，DCCT 课题组证明：接受积极胰岛素治疗的病人，有临床意义的低血糖事件的发生率增长 3 倍。系统性高血压在糖尿病肾病的发生中，究竟起何作用，仍未明了(见前文)，但有一点是很肯定的，即在糖尿病肾病的发展中，它是最重要的单项危险因素，因此应将血压控制在非糖尿病者可被接受的正常上限以下。●还有证据显示：抽烟和胆固醇增高，可能也是 2 型糖尿病人发生糖尿病肾病的诱因。

隐性(Ⅱ期)和显性(Ⅲ期)糖尿病肾病的治疗

虽然斯德哥尔摩糖尿病治疗研究(SDIS)和 SCCT 证明：严格控制血糖，能防止固定性微量白蛋白尿的发生；而对最初以微量白蛋白尿出现的 DCCT 病人所作亚群分析，以及以后微量白蛋白尿协作研究组(MCSG)的研究都已肯定：1 型病人严格控制血糖，虽能防止其他微血管性并发症如视网膜病和末梢神经病的发生，但却未必能防止向大量白蛋白尿发展。越来越多的证据显示：改善血糖控制，1 型和 2 型糖尿病人的肾病发展都能放慢(第 242 章)。

现已明确：血压控制良好，可使糖尿病肾病的进展放慢。●~●研究证明：应用 ACE 抑制剂或 AT Ⅰ 受体阻滞剂，对肾素 - 血管紧张素系统的干预，除可使系统血压减低外，还能使 1 型和 2 型病人的病情进展趋缓。与此相反，也有证据表明：二氢吡啶钙通道(dihydropyridine calcium channel)阻滞剂预防糖尿病肾病的作用较差甚至是有害的。何以如此，可以从内在的病理生理基础作出解释：ACE 抑制剂和 AT Ⅰ 受体阻滞剂能使出球小动脉压减低，而使球内毛细血管压下降；二氢吡啶钙通道阻滞剂则是促使某些输入小动脉的选择性舒张而使球内毛细血管压增加。

糖尿病肾病患者应用 ACE 抑制剂或 AT Ⅰ 受体阻滞剂时，由于Ⅳ型肾小管性酸中毒与肾动脉狭窄的共患关系，用药后第 1 周即应严密监测血清钾和肌酐

水平。如应用这些药物,仍未使血压受控,可再加用其他降压药,如心脏选择性β受体阻滞剂,α-阻滞剂,非二氢吡啶钙通道阻滞剂等。已发现血脂异常者,应鼓励戒烟,并做降血脂治疗。美国糖尿病协会建议膳食蛋白应精心控制至0.8 g/[kg(标准体重)·d]。还有迹象提示:进一步限制膳食蛋白,可使糖尿病肾病的进展放慢。但是采取这样的方案,也要考虑到病人对糖类和脂类的营养需要。

治疗效果可从尿蛋白和尿总蛋白量的监测来了解。肾功能减退病人,可由肌酐清除率测定GFR,或血清肌酐倒数与时间(1/sCr)关系,提示治疗是否已在延缓肾病发展速率上收到效果。

肾补偿疗法

80%以上末期糖尿病肾病患者是以透析方式为其肾补偿疗法(renal replacement therapy),其中接受血透析的约为腹膜透析的5.7倍。由于伴有大血管并发症(心血管、脑血管、末梢血管),加之感染风险增高,无论采用哪种透析的糖尿病人,存活率都比非糖尿病透析群体低,死亡率约为非糖尿病组的1.5~2.0倍。以透析维持的糖尿病病人,5年存活率<20%。腹膜透析的糖尿病病人,存活率稍低于血透析。现在还不能肯定这种差异是治疗本身造成的(很多病人可能不是那么容易达到充分透析的要求,而腹膜透析时葡萄糖含量高的溶液系统吸收,可使血糖控制更差,也使大或小血管并发症发展更快),还是更多选用腹膜透析的病人自身情况的反映(即因血管并发症不能选用血透析的病人)。糖尿病者濒临ESRD时的治疗,一般来说与非糖尿病者是相似的。患者也应得到肾病专科医师的关注,确定透析方式,制订实施方案。虽然通常都是在GFR降至约10~15 mL/min时开始透析的,糖尿病人有时可能要更早投入透析,即在容量依托性高血压或血钾增高已不能以非透析法矫治,或尿毒症合并胃轻瘫,导致食欲不振、营养不良及呕吐频作难以控制等情况时启用透析。

美国接受肾移植的病人中,约25%是糖尿病人。他们中间绝大多数(>90%)都是1型糖尿病人,因为他们年龄较轻,同时伴有大血管病的,也比2型糖尿病者少。移植后长期存活率和生命质量,一般都优于透析疗法者。但是其他微血管并发症(视网膜病,神经病)是不能单由肾移植而获得改善的。胰肾联合移植的推出,则已显示能使糖尿病肾病患者的生命质量大为提高,自主神经病改善,视网膜病的发展亦可延缓甚至可望矫治,与应用胰岛素有关的潜在并发症亦能豁免。遗憾的是一切移植都还受制于器官供应的有限。

A级论证文献

❶The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1993, 329: 977-986.
积极施治对胰岛素依赖性糖尿病人长期并发症的发生和发展的影响(专题研究报告)。

❷Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Guidelines based on current evidence. Ann Intern Med, 2001, 18: 1079-1083.
根据现有资料,为2型糖尿病人高血压提出的治疗准则。

❸Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. N Engl J Med, 1993, 329: 1456-1462.
血管紧张素转化酶抑制对糖尿病肾病的影响。

❹Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, 2001, 345: 851-868.
血管紧张素受体拮抗剂厄贝沙坦对2型糖尿病肾病患者的肾脏保护作用(专题协作报告)。

❺Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular ontcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2001, 345: 861-869.
洛沙坦对2型糖尿病和肾病患者肾及心血管转归的影响。

推荐阅读

Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach: National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis, 2000, 36: 646 - 661.

美国肾病基金会高血压和糖尿病执行委员会专家组为糖尿病和高血压成年病人保存肾功能而提出已获公识的治疗原则，强调为达此目的而须在控制血压、减少尿蛋白和治疗上所作的努力。

Keane WF, Lyle PA. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy. Lessons from RENAAL study. Am Kidney Dis, 2001, 41: S22 - S25.

根据 RENAAL 研究，分析 2 型糖尿病及肾病的近期进展，指出尿蛋白是 2 型糖尿病合并肾病患者发生 ESRD 的最重要单项预报因素。尿蛋白与肌酐比测定已进入常规测试项目，可以此评估治疗效果，改善Ⅱ型糖尿病合并肾病的预后。

Knoll GA, Nichol G. Dialysis, Kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: A decision analysis of treatment options. J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 500 - 515.

分析糖尿病合并肾衰竭病人透析、肾移植和胰移植治疗的效果，结论指出活肾移植虽更可取，但同时作胰 - 肾移植，可使无活供体的病人预期寿命延长最久。

Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products: A review. Diabetologia 2001; 44: 129 - 146.

有关 ACEs 在糖尿病并发症中可能起到的病理生理作用的全面评述。

（王贤才 译；胡昌明，莫凌菲 校）

第124章
肾血管病

Thomas D. DuBose, Jr.

肾脏须赖体循环血压以保持正常肾血流、肾小球滤过率(GFR)和肾小管功能,因此很易因肾血管组织的病变而受到伤害。肾血管可能发生血栓形成、栓塞、粥样硬化、炎症和高血压等病变。肾血管病可按解剖部位分类,即:肾动脉、小动脉、微血管组织、肾静脉等。

动脉

肾动脉的血栓栓塞性闭塞

定义和病因

肾动脉和分支的血栓形成(thrombosis)可能由于肾动脉本身病变,或为远处血管血栓栓塞所致。原位血栓形成可以作为老年病人进行性动脉硬化的并发症而发生,成为这类病人进行性肾功能减低的重要原因。60岁以下病人最常见的病因是损伤性血栓形成。钝性外伤和减速伤(deceleration injury)即可引起急性血栓形成。肾蒂(renal pedicle)外伤可使肾动脉中1/3内膜撕裂而有血栓形成。肾动脉管壁剖离(夹层形成)的情况下,可能发生血栓形成,亦可作为肾动脉造影、血管成形术及安置支架(stent)的并发症而发生。此外,累及大动脉的炎症性病变如Takayasu动脉炎、梅毒、系统性血管炎、血栓闭塞性脉管炎(thromboangiitis obliterans),以及肾动脉结构性损害如纤维肌性发育不良(fibromuscular dysplasia)、肾动脉瘤等,亦可有血栓形成。栓塞(embolization)所致肾动脉闭塞,比原位血栓形成更为常见,一般皆为单侧(双侧性15%~30%)。全肾梗死也比肾段梗死及缺血少见得多。肾动脉的血栓栓塞,约90%来自心脏,如心房颤动病人的左心房血栓,即其常见原因。另如瓣膜性心脏病、细菌性心内膜炎和非细菌性(无菌性)心内膜炎以及心房黏液瘤等,也能使心脏产生栓子。肾动脉及其分支闭塞的各种病因归纳如表124-1。

临床表现

肾动脉血栓栓塞性封闭的临床症候,决定于闭塞范围和经历时间,以及此前肾循环状况。此前已有病变(如长期肾动脉狭窄)并已建立侧支循环的病人,肾动脉一级或二级分支闭塞,可能梗死甚微或无,症状亦微不足道。急性血栓形成和梗死可突发胁腹痛(有如肾绞痛)、发热、恶心呕吐,有时还有血尿。疼痛位于腹部、背部甚至胸部,但半数以上病人是没有疼痛的。如发生梗死,白细胞常见增多,血清肌酐水平亦可增高,又如天冬氨酸转氨酶,乳酸脱氢酶,碱性磷酸酶等亦见增高;尿中乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶亦可增加。检尿常有镜下血尿。一侧梗死时尿素氮和肌酐水平暂时增高,但双侧肾梗死和孤肾梗死后,肾功能改变更重而持久。梗死时常见的高血压,则是肾实质缺血而有肾素释出所致。

诊断

诊断肾动脉闭塞,以肾动脉造影最为可靠。常规动脉造影的优点是对解剖情况甚至段下分支闭塞,皆可清晰揭示。CT(特别是螺旋获容性CT扫描)、磁共振血管造影(MRA)和双重超声扫描等,用作急性动脉血栓形成的筛检,亦甚可靠。MRA尤在CT和双重超声扫之上。栓子所致肾动脉闭塞时,应以超声心动检索心内血栓来源。

表 124-1

肾动脉闭塞的病因

血栓形成
- 进行性动脉粥样硬化
- 钝性外伤
- 主、肾动脉瘤
- 主、肾动脉夹层形成
- 主、肾动脉造影
- 在炎症性病变基础上发生
  - 血管炎
  - 血栓闭塞性脉管炎
  - 梅毒
- 在组织结构性损害基础上发生
  - 纤维肌性发育不良

血栓栓塞
- 心房颤动
- 二尖瓣狭窄
- 附壁血栓
- 心房黏液瘤
- 人造瓣膜
- 脓毒性或无菌性瓣膜赘生物
- 反常栓塞
- 肿瘤栓子
- 脂肪栓子

粥样栓子(胆固醇栓塞)
- 高度动脉粥样硬化的老年病人
- 腹主动脉手术
- 钝性外伤
- 血管造影插管
- 血管成形术、放置支架
- 过度抗凝

处理

急性动脉血栓形成的处理一般包括血管重建术、控制高血压、充分补液、抗凝和必要时的肾脏急性补偿疗法。另一方面,动脉内溶栓疗法亦应用渐多,特别是医源性肾动脉闭塞时,如因血管造影操作或血管成形术所致。粥样栓塞(atheroemboli)不能以纤维蛋白溶解的方法治疗。外伤性肾动脉血栓形成,手术亦为首选疗法,如不立即手术,肾功能是很难保存的。因为温缺血发生后,肾功能尚可望恢复的时间只有数小时。

预后

这些病变的死亡率都很高,主要是因为内在基础及伴随病变即甚严重。肾动脉完全闭塞时的血管重建术(surgical revascularization)的死亡率为11% ~ 25%。高血压可能作为肾动脉闭塞的晚期后发症而出现,可以血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂或非二氢吡啶钙通道阻滞剂(non-dihydropyridine calcium channel blockers)治疗,如无效,可做气囊血管成形术(balloon angioplasty)。也可能需做长期肾补偿疗法(long-term renal replacement therapy)。

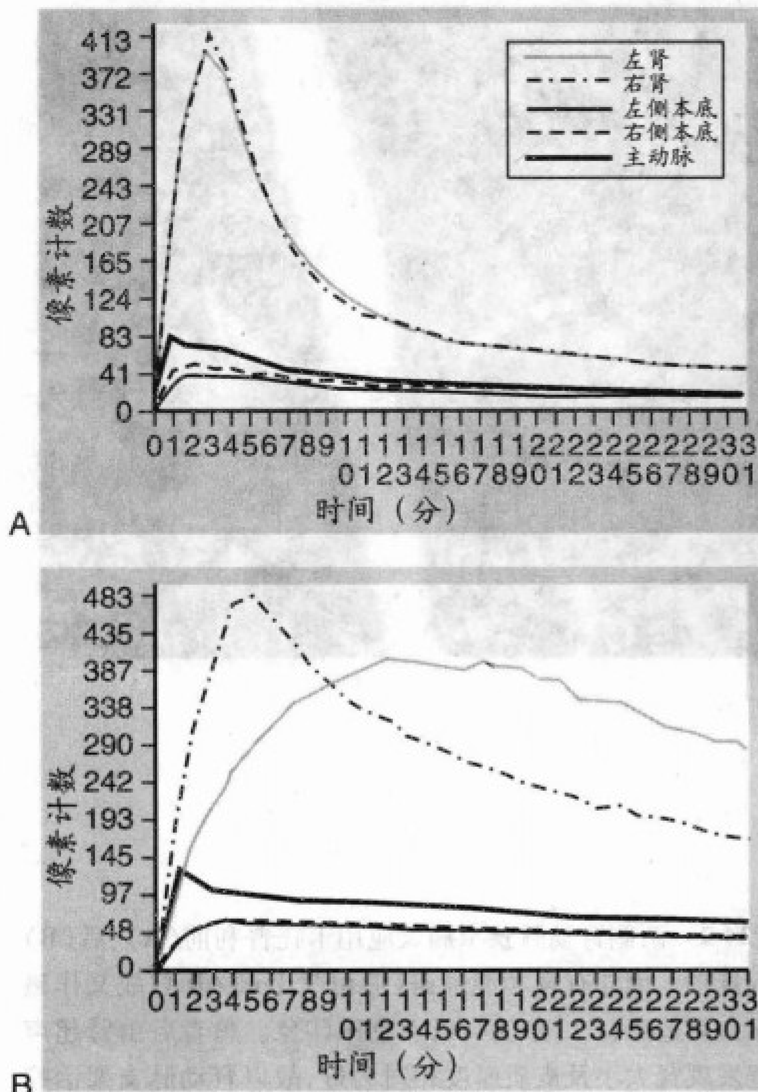
肾动脉狭窄和肾缺血性疾病

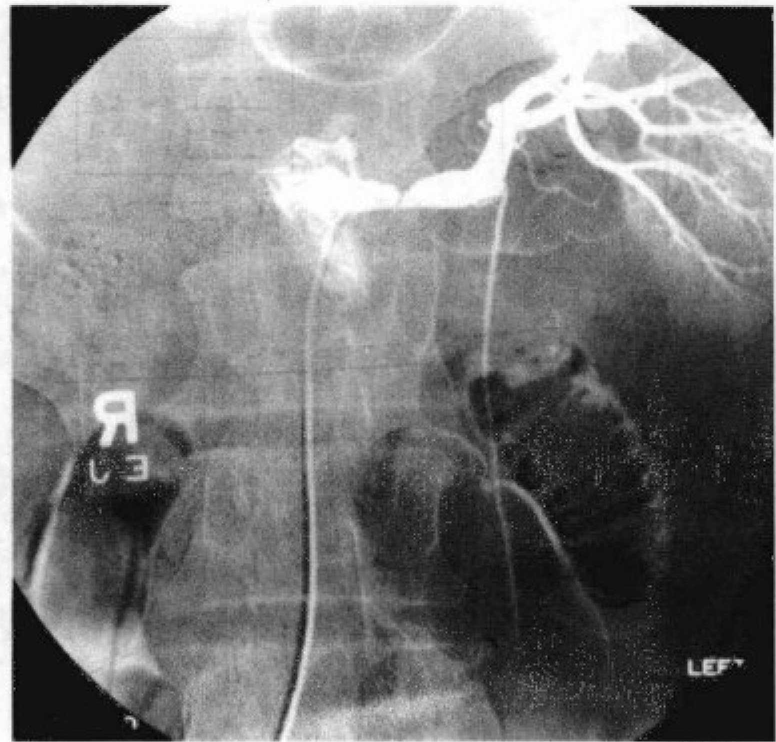
定义和病因

在一般群体中,由肾动脉狭窄引起的高血压,不过2% ~4%。但肾血管性高血压却是最常见的可治性高血压。在某些类型的病人中(急进型高血压合并肾功能障碍),发生率可达30% ~40%。中年和老年高血压,60% ~70%都是动脉硬化引起的。末梢血管病时血管受累数(5条以上)与肾动脉狭窄的存在,相关性极为突出。15 ~50岁较年轻妇女中,肾功能狭窄常为纤维肌性发育不良(fibromuscular dysplasia)所致。这是内膜、中膜、外膜都可受累的血管病。90%以上病例都累及中膜。选择性肾动脉造影显示病变分布为患珠样动脉瘤性损害,累及肾动脉远端2/3及其分支。很多病例的中膜纤维肌性发育不良还会发展,但无夹层形成(dissection)和血栓形成。与此相反,内膜和动脉周围纤维肌性发育不良则常伴有进行性夹层形成和血栓形成。病因现仍未详,但可能为遗传素因(genetic predisposition)所致。其他因素如抽烟、激素影响等。肾血管狭窄病人,90%都有动脉粥样硬化,一般累及肾主动脉开口及其近端1/3(图124-1C)。患病率随年龄增老而增加,特别是在糖尿病、冠心病和高血压病人中。一侧或两侧肾动脉粥样硬化,在老年人中亦发现日多,不一定伴有高血压(图124-2C),但常伴有全身性末梢血管的粥样硬化性改变,并可发展为肾功能进行性丧失。这就是所谓"缺血性"肾病(ischemic renal disease)。临床特征为高龄,男性,血清肌酐增高,末梢动脉病(68%),缺血性心脏病(45%),充血性心力衰竭(33%),卒中史(28%)等。很多病人两侧肾动脉都有硬化征象。

临床表现

原来血压正常的55岁以上或30岁以下的人发





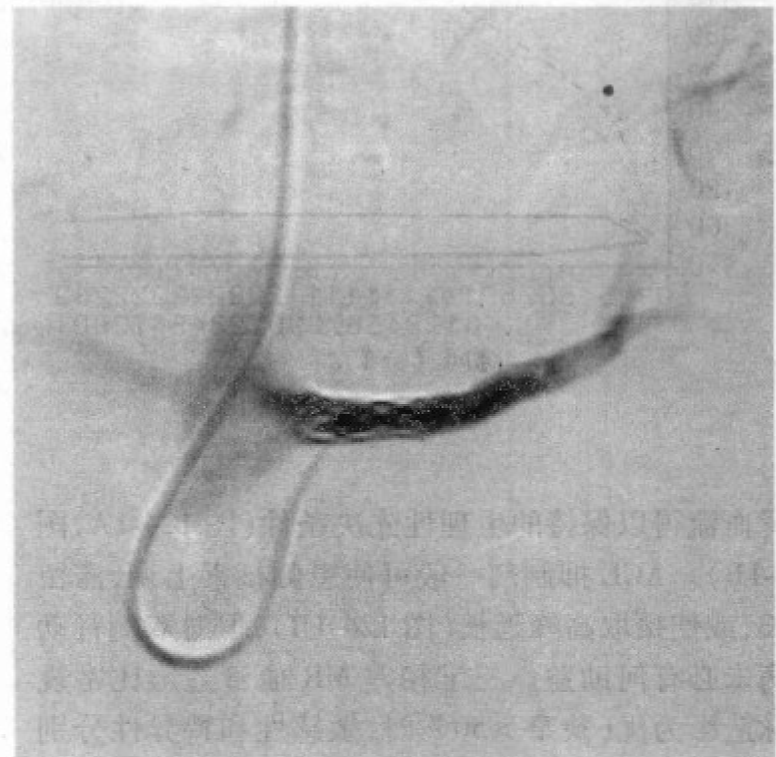
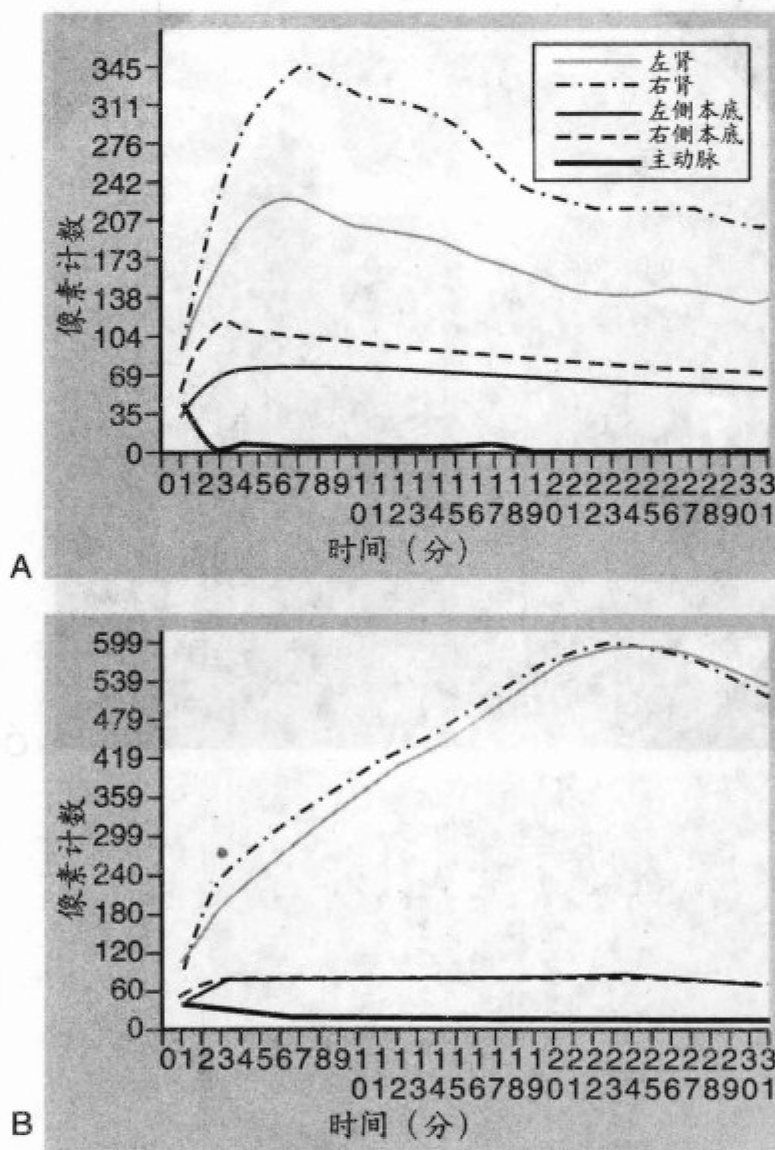


图 124-1 A. 肾闪烁扫描(未用卡托普利)。左肾和右肾排泄曲线重合,似皆正常;B. 应用卡托普利后 30 分钟检查,发现左肾核素排出比右肾明显迟缓;C. 鉴于 B 中检查异常,临床亦高度怀疑肾血管性高血压,故做选择性肾动脉造影,左肾动脉近端狭窄清晰可见;D. 一侧肾动脉分立性(非连续性)狭窄,病人安置肾动脉支架后立即留影。

生高血压,或原有高血压已获控制的病人发生急进性高血压(accelerated hypertension),都应想到肾动脉狭窄。提示肾动脉狭窄的症候还有血钾持续减低、代谢性碱中毒、末梢血管病症状或体征、原因不明性肾功能进行性减低、屡发肺水肿、两肾大小不相称、体检时上腹部听到血流杂音等。一切年逾六旬而有原因不明性肾功能进行性减低的病人,无论是否伴有高血压,皆应想到缺血性肾病。ACE 抑制剂或 ARB 疗法开始后肾功能衰退,提示双侧肾动脉狭窄或功能性孤肾的肾动脉狭窄。同样,肾移植成功后,因启用 ACE 抑制剂或 ARB 疗法而发生肾功能衰退的病例,也提示植入肾的肾动脉狭窄。容量缺失和已有肾功能障碍,可使 ACE 抑制剂诱导的肾衰竭更为加剧,可在用药后 1~14 日内发生。虽然如此,停药后一般仍能恢复。

诊断

疑为肾动脉狭窄病人,卡托普利肾闪烁扫描(captopril renal scintigram)是极好的非介入性功能试验,可用于此症的筛检,尤适于一侧肾动脉狭窄合并高血压,而肾功能尚相对为好(血清肌酐 <2.0 mg/dL)的病人。试验是根据这种设想提出的,即肾动脉明显狭窄时,输出小动脉的血管紧张素Ⅱ依赖性收缩,是 GFR



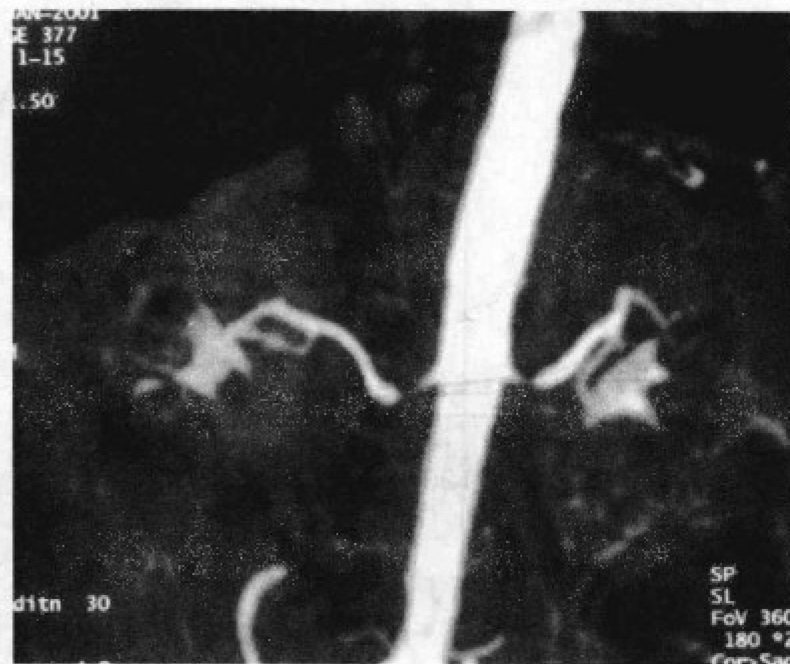


图 124-2 两侧肾动脉狭窄病人应用卡托普利前（A）、后（B）肾闪烁图。因伴有肾功能障碍（肌酐 2.1 mg/dL），故又作磁共振血管造影（C），亦证实以上临床印象。患者后由肾超声检查发现肾大小及皮质厚度相对为好，故以肾动脉支架治疗（图中未表示）。

和肾血流得以保持的生理性先决条件（图 124-1A，图 124-1B）。ACE 抑制剂一般可使患侧核素上调，滞留延长，或使摄取高峰延长（图 124-1B），但对双侧肾动脉病未必有何助益。三维相差 MR 血管造影比常规动脉造影为优（狭窄 >50% 时，敏感性和特异性分别为 94% 和 98%），在肾功能障碍的情况下，比卡托普利肾闪烁扫描明显为好（图 124-2C）。双重扫描或彩色多普勒流量测定需以联合技术确定肾动脉位置，估计血流量，但敏感性较差，对声像技师的依赖性很大。静脉注射尿路造影和分肾功能检查（split renal testing）已不再用于高血压和慢性肾衰竭的检查。虽然没有一种单项筛检试验具有足够的敏感性和特异性，但对疑为肾动脉狭窄的病人，可能仍需以肾动脉造影确定诊断，阐明血管解剖情况，再做手术或非手术治疗，这已被认为是诊断检查的金标准（图 124-1C）。

发生造影剂肾病的风险和插管风险是必须考虑到的，特别是对肾功能不良的老年病人。肾超声检查有助于缺血性肾病和双侧肾动脉狭窄的了解，确定肾脏大小和肾皮质厚度，以免对极晚期病例施加不必要的诊治。磁共振血管成像的主要优点是没有发生造影剂肾病的风险，但检查质量和解释，不同单位差异甚大。如由于肾衰竭而须禁忌，可做选择性肾动脉二氧化碳或钆血管造影。低渗透压造影像盐水静脉注射一样，也可用于一切可能发生造影剂肾病的患者。有可能发生造影剂肾病时（肌酐 >1.7 mg/dL），乙酰半胱氨酸（acetylcysteine）已证明可使该症的发生减少。但测定末梢静脉中肾素水平，对肾动脉狭窄的诊断和处理皆无何助益。肾静脉肾素测定对筛检及诊断一般亦作用不大，但对治疗方案的拟定可能有帮助。单侧肾动脉发生有临床意义的狭窄时，患侧肾静脉肾素含量与对侧之比应 >1.5。肾素－钠测定、应用卡托普利后血浆肾素活性测定以及 ACE 治疗对血压和肾功能影响等，对老年病人都不可靠，因为他们没有肾素依赖性高血压。但是这些试验对纤维肌性发育不良病人可能是有用的。

合理的诊断途径是：肌酐 <2.0 mg/dL 时，以卡托普利闪烁扫描筛检，>2.0 mg/dL 时则作 MR 血管造影。如拟做血管重建，应做动脉造影（图 124-1C）。

如经此筛检结果正常,临床怀疑程度又不是极高,就不一定再做动脉造影了。

处理

肾动脉狭窄的治疗旨在恢复肾灌注,以控制高血压,稳定肾功能。由于对考虑为肾动脉狭窄的病人如何治疗为好,仍有争议,因此应由肾科医师、血管外科医师和放射治疗医师合作,共同商定。可供选择的治疗项目如经皮经腔肾动脉成形术(PTRA),经皮经腔安置肾动脉支架(PTRAS)(图124-1D),血管重建术,姑息性内科治疗等。主-肾动脉分流(aortorenal bypass)的应用已在减少,而腹腔或肠系膜动脉与肾动脉的分流术则应用渐多。如有氮质血症或为双侧肾病,死亡率将增高。

高血压尚未控制和纤维肌性发育不良病人,应以常规气囊血管成形术(balloon angioplasty)为首选疗法。已报道成功率达82%~100%,复发率仅10%。但气囊血管成形术对粥样硬化性肾动脉狭窄收效较差。❶失败是由于并发症如夹层形成(dissection),以及损害质硬造成扩张后的回缩。已报道的再狭窄率为10%~50%。放置支架(stenting)即PTRAS,是引人注目的PTRA另一疗法。干预后最终达到的直径,是再狭窄风险的重要预测指标。因此需做双重超声随访,以对管腔通畅性作出评估。据一项大系列多中心协作研究,高血压及肾动脉硬化但无明显肾衰竭病例,以治疗意图为准绳,于第12月随访复查,发现以姑息性内科疗法为主的治疗,优于血管成形术治疗效果。

一切粥样硬化性肾动脉病患者,在完成手术或PTRA后,内科姑息疗法仍为长期治疗中的重要内容。内科疗法包括戒烟,减肥,运动,精心选择药物严格控制血压,降低血脂等。另据一些数量较小,对照设计较差的研究,肾动脉狭窄的血管内膜重建术已证明安全有效,不失为手术治疗之外的备择疗法。纤维肌性发育不良和肾动脉粥样硬化性狭窄病人,如虽经3种以上降压药治疗血压仍不能控制,或肾功能进行性下降,现在很多医疗中心都以PTRA或PTRAS为首选疗法。

预后

由于PTRA取得的初步成功率甚高,而再狭窄的发生率甚低,因此对纤维肌性发育不良所致高血压,首选疗法显然当属PTRA。但如要求达到血压正常的目的,PTRA对粥样硬化性肾动脉狭窄的疗效即较差。但可使血压得到一定程度改善的病例也在50%以上。留有足够肾组织的病例中,肾功能因PTRA而得到改善的虽也不少,但都是未做对照安排的小系列病例分析结果。肾动脉粥样硬化性病变的进行性特性,也是评估转归时必须考虑到的。由于研究的病例数少,随访时间短,以及转归评定的不确定性,也使评估血管重建术在保存肾功能上的作用受到很大限制。在较长期随访中,肌酐基础水平增高是安置支架后预测死亡的最重要独立危险因素。

有些病例经皮血管重建成功可使肾功能改善,肾补偿疗法的需要可能推迟多年。肾功能衰退的病因如容量缺失,造影剂肾病,肾栓塞等。今后利用远端气囊减少肾栓塞风险,可使转归获得改善。如血管成形术失败,应考虑血管重建,当然病人年龄和条件是否适合手术,也是必须考虑的。如患者年龄较轻,又系纤维肌性发育不良之类病变,则血管重建术风险极小。手术死亡率的报道只限于动脉粥样硬化者,有低至2%也有高至7%的记录。氮质血症、广泛性动脉硬化以及有脑血管和心脏病的老年病人手术风险最高。

小动脉和微血管组织

肾动脉粥样硬化栓塞病

定义和病因

肾动脉因胆固醇晶体栓塞所致闭塞,几乎只见于有广泛性动脉硬化的老年病人。粥样硬化性栓子亦可作为腹主动脉和肾动脉操作或手术的并发症而发生,或为血管造影及经管腔的血管成形术所致。但此病常被疏漏,因为有此风险的病人往往还有其他伴有肾衰竭、高血压及动脉硬化的慢性病。

临床表现

肾血管粥样硬化性栓塞一般都伴有肾功能障碍和高血压。视网膜、肌肉或皮肤如有胆固醇栓塞症候(皮肤栓塞可有网状青斑〈livodo reticularis〉)有助于诊断,患者亦可免于肾活检。还可能发生其他脏器的栓塞症候,而有脑血管病、急性胰腺炎、缺血性肠病、

肢体坏疽等病变。检尿未必有何帮助,因为尿中一般皆无胆固醇结晶,但少量尿蛋白、嗜酸性粒细胞和细胞含量增多则常有之。

处理

由于胆固醇栓塞可使微血管发生组织结构性损害(但无炎症),因此治疗效果常不满意。抗凝剂未发现有何意义,且可使溃疡性动脉硬化损害愈合推迟。主要治疗内容为透析、降压(注意防止低血压)和保持充分水合状态。

预后

适当控制血压,经过数月至数年,即使已需慢性肾补偿疗法的病人,肾功能亦可获得长足进步,进入无透析的姑息治疗。

高血压性小动脉性肾硬化

定义和病因

虽然肾血流和 GFR 在系统血压很大变动范围内都能进行自动调节,但肾血管组织对传递到肾小球毛细血管床的体循环高血压性损伤作用还是极为敏感的(第 111 章)。肾小球毛细血管静水压不受抗衡的或持续性增加,最终会发生硬化性改变。**良性肾硬化**(benign nephrosclerosis)时,肾脏似乎是受累于长期高血压的不良影响,本身并未参与该病的发生过程。肾内血管损伤虽是非特异性的,但比系统所见血管改变更为突出。晚期可因这类病变而进入末期肾病(ESRD)。**恶性或急进性高血压**时,血管改变严重而有特色,可因肾缺血产生肾素而使病情更为加剧,最终陷于急性肾衰竭,如未治疗,亦可进入 ESRD。良性肾硬化时,血管损害主要在中膜,恶性或急进型高血压则以内膜的特殊损害为特征。硬皮病、血栓性微血管病和肾移植排异反应时,肾血管损害亦与恶性高血压时相似。

临床表现

良性高血压性肾硬化病人都有多年(10~15 年)高血压史。肾常缩小,尿沉渣改变不大,但可有蛋白尿,一般亦在 1.5 g/d 以下。无论是过去已有轻至中度高血压病人,还是过去从未诊断高血压的病人,突发恶性或急进性高血压皆表现为血压的突发增高(舒张压常在 130 mmHg 以上)。眼底可见乳头水肿,肾功能迅速下降。肾可增大,或尿沉渣改变明显,可见肉眼或镜下血尿,蛋白尿常达肾病范围。还可能出现微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)。中枢神经系统改变常甚明显,自头痛至惊厥发作以至昏迷不等。恶性高血压还可与脑血管意外偕发。

有效降压药的应用,已使这种破坏性病变大为减少。无论良性还是恶性高血压性肾病及其后发病,似皆以黑人较多。

处理

无论良性还是恶性高血压,治疗主要目标都是控制血压。良性高血压性肾硬化时,肾脏后果即取决于能否及时开始有效治疗,病人合作程度和肾科医师的精心随访。治疗不充分,可能发生不可逆性肾小球硬化,心血管和中枢神经系统则可发生终器损害(end-organ damage)。对肾有保护作用的降压药有 ACE 抑制剂和 ARB。即使非二氢吡啶钙通道阻滞剂也不能为进行性肾功能下降提供保护,只能用于不能耐受 ACE 抑制剂和 ARB 治疗的病人。与此相反,恶性高血压应视同内科急症,严加治疗。多数病人控制血压即可使包括肾功能障碍在内的主要症候缓解。治疗开始可能须在重症监护下,胃肠道外输注硝普盐(nitroprusside)之类降压药。血压控制应平和、缓渐,但仍需在 36~48 小时内到达正常范围。即使肾功能继续破坏而需肾补偿疗法,降压药仍需应用不辍。有些病人的血管损害仍能得到部分恢复,肾功能亦可恢复到无需透析的姑息治疗程度。

预后

精心选用降压药,务使血压得以控制(ACE 抑制剂及 ARB 疗法),即可防止肾病的发展。在美国,高血压和肾硬化是 ESRD 居第二位的最常见病因。因此早期发现和严格治疗的重要性是不言而喻的。

溶血-尿毒综合征和栓塞性血小板减少性紫癜

定义和病因

肾衰竭是溶血-尿毒综合征(HUS)和栓塞性血小板性紫癜(TTP)的共同结局,有关详情,本书第116章和第117章已有论述。二者皆以肾微血管内血小板和纤维蛋白性栓塞为特征,伴有血小板减少和微血管病性溶血性贫血。血管损害虽相同,但TTP以中心静脉系统受累为主,HUS则主要累及肾脏。

临床表现

如同时出现溶血、血小板减少、发热、紫癜和交替性意识状态改变,即可提示TTP。HUS则可伴有急性肾衰竭、血小板减少和微血管病性溶血性贫血,最常见于急性腹泻性疾病后的儿童。二者皆可在癌症和感染时的化疗期间出现。

处理和预后

紧急启用肾补偿疗法,已使存活率大为提高。乏尿和肾衰竭程度像高血压水平一样,皆以HUS更为突出。争取良好结局,务须及早诊断,应用透析、降压药、支持性输血和控制惊厥发作。约85%典型HUS患儿可在支持疗法下恢复。对TTP,则需做血浆置换和抗血小板治疗,可能需经1~2周。

硬皮病

临床表现

硬皮病(scleroderma)的临床特征和进展,差异极大。有关硬皮病的局限性皮肤改变和系统征象,本书第281章另有详述。虽然人们都已认识到:硬皮病死亡率可因脏器系统受累的增多而增高,但最可怕的并发症仍是肾脏的明显受累(系统性硬化病程20年以上者,半数病例皆有肾脏病变报道),一旦发生,预后最差。肾受累时,典型改变为小动脉内膜增生,中膜增厚,外膜胶原沉积增多。肾血管水平的张力增加可能是Raynaud现象在肾脏的表现,可使肾血流减少、血压增高、肾功能进行性下降。肾素和血管紧张素Ⅱ生成增多,则使高血压和高血压性肾硬化更为加剧。肾硬皮病患者大多都有轻度蛋白尿,但不一定有高血压。一旦发生氮质血症,高血压可能较难控制,1~2年内即须透析。另一方面,患者亦可以"肾危象"(renal crisis)而引人关注,即以突发性恶性高血压和肾衰竭出现。这种情形约见于10%~25% 3型硬皮病患者,病程一般已有数年,应视为内科急症,亟须严格降压治疗。

处理和预后

硬皮病并有肾脏受累的患者,治疗当以控制高血压为主,以延缓肾衰竭的发展。还应强调肾科医生会诊的重要性。充分降压可能需联合应用几种药物,如ACE抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,非二氢吡啶钙通道阻滞剂,扩血管剂(如米诺地尔〈minoxidil〉)及其他药物等。以"肾危象"出现的病人,可能需在重症监护下静脉注射降压治疗,未治者死亡率甚高。如严加治疗,特别是应用ACE抑制剂,则向ESRD的发展将大为减慢。实际上,即使已需长期透析维持的病人,在持续严格降压治疗下,也有一些病人(百分数不大,但确有之)肾功能可望获得长足恢复,无需再为安排肾补偿疗法。

镰状细胞肾病

病因

肾髓质(直小血管)的低氧高渗环境可使流经该区的红细胞发生镰变(sickling)(第171章)。镰状血红蛋白不饱和时,血红蛋白多聚化可使毛细血管血流减少或中断。镰状细胞肾病的所有征象,皆可以毛细血管梗死解释。

临床表现

尿浓缩功能缺陷所致容量缺失,是镰状细胞性肾病的最典型表现之一。直小血管(vasa recta)封闭影响髓质逆流系统(counter-current system)运作,干扰溶质梯度的生成和保持。镰变性状(sickle trait)时亦有浓缩缺陷发现。酸化功能缺陷亦常见,表现为远端肾小管性酸中毒,并有高钾高氯血症性代谢性酸中毒(Ⅳ型肾小管性酸中毒)。但镰变性状病人一般皆无

酸化缺陷。镰状细胞肾病患者中,约50%有无痛性肉眼血尿。Hb SA及Hb SC病人亦可见到。肾乳头反复梗死,即可发生乳头坏死并不断加剧。镰状细胞"危象"、脱水、低氧血症和服用非类固醇抗炎药皆可诱发乳头坏死。肾乳头坏死常"寂静"无闻,但能发展为慢性肾功能减退,并使患者反复发生尿路感染。约4%镰状细胞肾小球病患者发生肾病综合征。肾活检常显示为膜增生性肾小球病(membranoproliferative glomerulopathy)以及节段性和全面硬化。随着病情的进展,肾小球病可致硬化,并使肾小球功能不断丧失;乳头梗死则可致持续性血尿。

处理

容量缺失应根据血清钠浓度,静脉输注等渗或低渗盐水以事矫治。血钾增高可用钾交换树脂(聚丙乙烯钠〈sodium polystyrene; Kayaxalate〉)口服或灌肠。如血钾增高伴有酸中毒,则碱剂可能有助于血钾和酸中毒的矫治。患者可能需长期应用Shohl溶液或碳酸氢钠片,袢利尿剂亦有助益。潴钾利尿剂、非类固醇抗炎药及钾剂皆在严禁之列。为提高髓质血流量,减低髓质渗透性,可用蒸馏水、碳酸氢钠和甘露醇或袢利尿剂之类利尿药,以减轻血尿。个别血尿严重危及生命时,需用小量ε-氨基己酸(ε-aminocaproic acid),但此举可能引起血栓形成或输尿管梗阻。

肾静脉

肾静脉血栓形成

病因

一侧或两侧主肾静脉或其分支血栓形成虽甚常见,但常隐匿不显,可见于不同情况。由于发生血栓栓塞性并发症及血管封闭的风险甚大,故需及时诊断并予治疗。肾静脉血栓形成的不同病因,归纳如表124-2。肾病综合征病人中报道的肾静脉血栓形成发生率至为悬殊,自5%至62%不等。虽然有些病例分析强调与膜性肾病的相关性较高,但据26例肾病综合征的前瞻性研究,发现肾静脉血栓形成与多种肾小球病相关,包括膜增生性、膜性和增生性肾小球病以及局灶性肾小球硬化等。另如镰状细胞性肾病、淀粉样变性、糖尿病肾病、肾血管炎、狼疮性肾炎和同种移植排异等,也都有肾静脉血栓形成的报道。诱发因素包括凝血异常及纤维蛋白溶解,主要应关注血中凝血参数以及肾病综合征患者的尿。肾病患者由于尿中抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ)流失而使其水平减低,有人报道抗凝血酶Ⅲ水平减低与肾静脉血栓形成有关,但不是所有研究皆有此发现。肾病综合征患者循环中蛋白S和C可能亦有改变,血栓栓塞性并发症亦与此有关。婴儿肾静脉血栓形成,常发生在严重容积缺失和肾血流障碍时。腹膜后的外源性压迫如淋巴结、腹膜后纤维化、脓肿、主动脉瘤、肿瘤等所致时,肾静脉可因血流徐缓而形成血栓。另如急性胰腺炎、外伤和腹膜后手术等,亦可诱发肾静脉血栓形成。肾细胞癌(renal cell carcinoma)的特征是侵害肾静脉,压迫静脉血流,亦可致肾静脉血栓形成。

临床表现

肾静脉血栓形成的临床表现,决定于肾静脉闭塞程度和快慢。急性肾静脉血栓形成时,可有恶心呕吐、胁腹痛、白细胞增多、血尿、肾功能障碍、肾体积增大等征象。肾病成人患者的慢性肾静脉血栓形成,表现则可较为隐匿,如蛋白尿突见加重,或为肾小管功能失常如糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿、尿酸化机制障碍等。

诊断

非介入性检查如MRA,可有助于诊断。多普勒超声对肾段血栓形成敏感性不足。确诊可做选择性肾静脉造影。静脉注射肾盂造影可能发现肾实质水肿、肾盂牵张、输尿管压迹等征,但诊断意义差得多。

处理

无论急性还是慢性肾静脉血栓形成,最为广泛认可的治疗方法即肝素抗凝,5~7日后可改以华法林

表 124-2

肾静脉血栓形成的病因
肾病综合征
肾细胞癌侵入肾静脉
妊娠或雌激素治疗
容量缺失(特别是婴儿)
外部压迫(淋巴结,肿瘤,腹膜后纤维化,主动脉瘤等)

(warfarin;Coumadin)口服,并长期维持。治疗一般至少持续1年。复发性病例或危险因素持续存在者,抗凝疗法可能需无限期延续。对因容量缺失而有急性肾静脉血栓形成的病人,应注意恢复液体和电解质平衡问题。伴有急性肾衰竭的急性肾静脉血栓形成病人,可能要考虑纤溶疗法(fibrinolytic therapy)。

A 级论证文献

❶Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, et al. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med, 2003, 114: 44-50.
高血压并有肾动脉粥样硬化性狭窄病人,气囊血管成形术与内科疗法的随机对照试验的荟萃分析。

推荐阅读

Edwards MS, Hansen KJ, Craven TE, et al. Relationships between renovascular disease, blood pressure, and renal function in the elderly: A population based study. Am J Kidney Dis, 2003, 41: 990-996.
多元分析证明:老人肾血管病与收缩压增高、血清肌酐水平增高和肾功能障碍有明显而独立的相关性。

Goto A, Kawauchi N. Images in clinical medicine. Catopril-augmented renal scan. N Engl J Med 2001; 344: 430.
临床医学影像丛书中卡托普利强化肾扫描的图片资料。直观图片比千言万语的陈述更能说明问题。

Matthews GJ, Hall S. Images in clinical medicine. Renal vein thrombosis. N Engl J Med 2000; 343: 701.
同上,肾静脉血栓形成图片。

Muller BT, Reiher L, Pfeiffer T, et al. Surgical treatment of renal artery dissection in 25 patients: Indications and results. J Vasc Surg, 2003, 37: 761-768.
肾动脉夹层形成25例手术治疗分析,在无肾梗死、肾功能无重大障碍的情况下,手术血管重建是有效的。

Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med, 2001, 344: 410-417.
多普勒超声预测肾动脉狭窄治疗转归,发现阻力指数 >80,血管成形术或手术对肾功能、肾存活率和血压皆无何改善。

Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med, 2001, 344: 431-442.
有关肾动脉狭窄诊断和治疗的综述。

Turi ZG, Jaff MR. Renal artery stenosis: Searching for the algorithms for diagnosis and treatment. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 1312-1315.
肾动脉狭窄诊断和治疗方案的循证评述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,莫凌菲,胡昌明 校)

第 125 章
遗传性慢性肾病:肾小球基膜病

Manuel Martinez-Maldonado

本章要讨论的 3 种疾病:Alport 综合征,甲髌综合征(NPS)和良性家族性血尿即薄基膜肾病,都是或可能是Ⅳ型胶原缺陷造成的。有些肾小管功能的遗传性病变,已在第 122 章中讨论。其他可能与肾病有关的疾病见表 227-1,另于"代谢病"中讨论(见本书卷XVI)。

ALPORT 综合征

定义

Alport 综合征即"慢性遗传性肾炎"(chronic hereditary nephritis),为在家族中连续世代发生的进行性肾炎,男子较重,表现皆有血尿,并常伴有感觉神经性听觉缺陷。

遗传学

多数宗族的遗传方式都符合 X 连锁显性遗传,系 *COL4A5* 突变所致,此基因位于 Xq22,为Ⅳ型胶原 α5 链编码(表 125-1)也有发生缺失(deletion)的,此时肾病及听觉缺陷皆更重。男性早年发生的 Alport 病称为"幼年型",中年发生肾衰竭者则称"成年型"。幼年型的宗族常较小,多以新突变发生;成年型宗族大,很少有新突变。

发病率和患病率

已有此症发现的数百宗族,遍及所有种族和世界各地。发病率约 5000 人中 1 例。末期肾病中,约 5% 是 Alport 综合征引起的。

病理和发生机制

起病时肾脏正常或增大,但随着病情的发展而缩皱。光学显微镜下肾小球正常,上皮细胞肥大,系膜基质增多(表 125-2)。

Alport 综合征的病因似为肾小球基膜中Ⅳ型胶原 α3 链非胶原(NC1)区 28 kD 肽组分的缺失。此肽亦称 Goodpasture 抗原(见下文)。

临床表现

70% 病例都在 6 岁前发现,其余则在此后至完全成年后的任何年龄段。典型表现为持续或间歇性镜下血尿、感觉神经性听力缺失和眼症等(表 125-2)。

诊断

血尿并有上述临床征象的进行性肾病患者,提示 Alport综合征。如在除先证者(proband)外另一家族

表 125-1

Alport 综合征的分子遗传学

遗传方式	基因座	染色体	受累基因产物
X 连锁显性	*COL4A5*	X	α5(Ⅳ)
X 连锁显性+平滑肌瘤病	*COL4A5* + *COL4A6*	X	α5(Ⅳ)+α6(Ⅳ)
常染色体	*COL4A3*	2	α3(Ⅳ)
	COL4A4	2	α4(Ⅳ)
常染色体显性*	*COL4A3*†	2	α3(Ⅳ)†
	COL4A4†	2	α4(Ⅳ)†

* 小量病例。
† 尚未充分检测。

表 125-2

遗传性肾小球基膜病的临床与遗传特征

特征	AS	NPS	BFH
遗传	85% X 连锁; ~15% 常染色体显性;常染色体隐性(罕见)	常染色体显性	常染色体显性
临床所见	血尿(100%)*:常见异型红细胞,运动及呼吸道感染后尤甚;蛋白尿(70%):达肾病范围者30% ~40%;感觉神经性耳聋,† 前圆锥形晶状体,黄斑周围斑点(15% ~40%);血小板病(罕见);血小板减少并有巨血小板、青肿、鼻出血、胃肠出血、出血时间延长;平滑肌瘤病(罕见)	血尿(33%)*,蛋白尿(42%),指甲发育不良(98%);髌萎缩/发育不良;"髂角"(80%);肘畸形(90%);Lester 征(50%)‡	可能持续终生的家族性非进行性血尿(100%)称为 BFH。高血压、蛋白尿和 ESRD 不常见;肾外病征罕见;无性别差异。TBMN 病人可有蛋白尿、高血压及肾功能障碍
组织学改变	电镜下 GBM 增厚可达正常 3 倍,致密板分离("编篓"样)。幼年型肾小球可见新月体型改变。无免疫复合物型电子致密物沉积	光镜下肾小球细胞增生,系膜硬化,基膜增厚。电镜可见 GBM 致密板有稀疏区,内含具胶原典型周期性的弯曲纤丝束(虫蚀样)	GBM 及致密板削弱持续,但无作为 Alport 综合征特征的进行性增厚及多层化改变
临床经过	男:皆发展为 ESRD、高血压、氮质血症;好发于大量蛋白尿者 女:一般不会发展为 ESRD,但有些在妊娠期肾功能下降	40%病例累及肾;28% 在 33 岁前进入 ESRD	很少发展到 ESRD

* 临床检出率。
† 可能需做听力测试,并可发展为临床性耳聋;高频范围 4000 ~8000 Hz,见于 40% ~60% 病例,主要为男子(81%,女 19%)。有些有耳鸣。
‡Lester 征:虹膜异色,外区发白,中心发黑而呈三叶草样。
AS = Alport 综合征;ESRD = 末期肾病;GBM = 肾小球基膜;NPS = 甲髌综合征;TBMN = 薄基膜肾病;BFH = 良性家族性血尿。

成员或 50 岁以下相对年轻的亲属中发现这些特征,诊断就有可能。如由Ⅳ型胶原 α3、α4、α5 链单克隆抗体证明肾活检样本中肾小球基膜和远端肾小管基膜皆无这些链,诊断即可成立。如有提示 X 连 Alport 综合征病史的男子,皮肤活检有 α5(Ⅳ)表达,即无需再做肾活检,但结果正常不能排除该诊断。如实施肾活检有风险,皮肤活检即为诊断的第一步。鉴别诊断见表 125-3。

治疗

Alport 综合征尚无特异治疗,亦无法改变其病程经过。高血压应予控制。进行性肾病可按常规处理(腹膜透析或血透析),亲属或尸肾移植已有报道,成功率与程度相当的其他肾病移植时相同。有耳聋症状的男子接受移植后,3% ~4% 在移植后第 1 年中植入肾发生 Goodpasture 综合征,患者在 30 岁前即进入末期肾病。这是由于抗体作用于基膜抗原所致,而 Alport 综合征时并无此抗体(见前文)。遗传咨询可能有益,但从 Alport 综合征的遗传异源性(genetic heterogeneity)看来情况是很复杂的。

甲髌综合征

甲髌综合征(nail-patella syndrome, NPS)即骨-甲发育不良(osteo-onychodysplasia);特征为指甲萎缩或缺失,髌骨发育不良或未发育,以及其他骨畸形等。

表 125-3

Alport 综合征的鉴别诊断

病情	鉴别要点
良性家族性血尿	非进行性病变,肾小球基膜普遍变薄
Berger 病	IgA 肾病;系膜增生性肾小球肾炎,系膜有 IgA 沉积,并有不同数量的 C3、IgM 或 IgG;系膜区 IgA 免疫荧光反应强烈

NPS 的遗传方式和临床表现归纳如表 125-2。为纤丝Ⅴ型胶原前 α1(Ⅴ)链编码的 *COL5A1* 基因,已确定在 9q34.2~9q34.3 区段,靠近 NPS 基因座。后者亦标在 9q34;现在还不清楚 NPS 时 *COL5A1* 基因有无畸变。LIM－同源域(homeodomain)蛋白 Lmx1b 改变,此处破坏将使动物发生骨缺陷和肾发育不良,据信 NPS 当亦如此。*LMX1B* 基因标定在 NPS 座,该基因新发杂合性突变已在 NPS 病人中发现。此病尚无特异疗法。做过肾移植的病人,植入肾未见复发征象。肾移植可能使 NPS 的一种酶缺乏(如腺苷酸激酶〈adenylate kinase〉)得到恢复,因为移植后营养不良的指甲即完全恢复。

家族性良性血尿

家族性良性血尿(benign familial hematuria)又称薄基膜肾病(thin-basement membrane nephropathy),实欠稳妥,因为薄基膜肾病是对几种不同分子病变的描述性术语。家族性良性血尿的特征是基膜变薄而肾功能正常。遗传及临床表现见表 125-2。*COL4A4* 基因的胶原区已发现甘氨酸为谷氨酸所取代。但家族性良性血尿在遗传上是异源性的。患者还可能是常染色体隐性 Alport 综合征的基因携带者(carrier)。

推荐阅读

Heidet L, Bongers EM, Sich M, et al. In vivo expression of putative LMX1B targets in nail-patella syndrome kidney. Am J Pathol, 2003, 163:145－155.

甲髌综合征是常染色体显性遗传性状,系 LIM 同源域蛋白族中成员 LMX1B 功能突变杂合性缺失所致。

Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, et al. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type Ⅳ collagen. N Engl J Med, 2003, 348:2543－2556.

有关 Alport 综合征、Goodpasture 综合征和Ⅳ型胶原的综述。

Ishiguro C, Yaguchi Y, Funibiki K, et al. Serum IgA/C3 ratio may predict diagnosis and prognostic grading in patients with IgA nephropathy. Nephron, 2002, 91:755－758.

IgA/C3 之比对 IgA 肾病的诊断和预后都有提示作用,比值随预后严重程度而增加。

Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type Ⅳ collagen α4 gene. J Clin Invest, 1996, 98:1114－1118.

Ⅳ型胶原 α4 基因突变所致家族性良性血尿。本文首先证明薄基膜病时Ⅳ型胶原的遗传性缺陷。

Liapis H, Gokden N, Hmiel P, et al. Histopathology, ultrastructure, and clinical phenotypes in thin glomerular basement membrane disease variants. Hum Pathol, 2002, 33:836－845.

各种肾小球基膜病的组织病理学、超微结构和临床表型的综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,莫凌菲,胡昌明 校)

第126章
肾结石

Irmantas Juknevicius
Keith A. Hruska

流行病学

肾结石是尿路内发生的晶体性质块,质块大小已能引起症状,或能在影像检查时发现。估计美国男子约12%,女子约5%,70岁前至少有过1枚肾结石。肾石病(nephrolithiasis)是美国一大发病原因,在西欧、日本和其他工业化国家,肾石问题也在增加。但在不发达国家,结石病以儿童较多,主要是以尿酸构成的膀胱结石出现。发达国家肾石病见于成人,以上尿路的钙结石出现。表现形式不同,已被归咎于膳食上的差异,摄入丰富程度与膳食中蛋白摄入量直接相关。肾结石相关发病率的经济影响,与手术清除、碎石及劳动力的丧失等有关。男子肾结石约为女子的2~3倍,美国黑人和亚洲人显然罕见。肾石病还有地域差别,美国以东南部发生最多。在儿科群体中,肾结石也在增多,过去在这方面的流行病学论述可能已不适用。

一般临床考虑

肾结石通过时产生的疼痛即**肾绞痛**(renal colic),为突发性,并迅速发展至不能耐受的程度,伴有恶心呕吐。疼痛部位与结石进入膀胱的途径相似,起于胁腹,弯曲向前至腹股沟部。结石到达膀胱输尿管连接处则有尿频(urinary frequency)和尿痛(尿难)(dysuria)。结石进入膀胱或在输尿管内移动使尿路压力解除时,疼痛消失。结石进入尿道亦有典型症状。

肾结石常有血尿(hematuria)而使病人甚为不安。有时血尿与胁腹痛相关,而未发现梗阻。但肾结石可伴有梗阻性尿路疾病(第121章),特别是结石未引起疼痛,长期未被察觉时。梗阻能诱发感染,妇女尤甚。

诊断结石病需用放射技术。结石的放射线表现有助于结石类型的确定,引导进一步检查。磷酸钙和草酸钙结石不透X线(radiodense);鸟粪石(struvite)(磷酸镁铵)如与磷酸或磷酸钙络合,亦可显影。胱氨酸结石一般难以看到,尿酸石则皆透线,检查需用CT、超声或静脉注射尿路造影(intravenous urography)。

疑为肾绞痛者的非对比螺旋CT检查,是放射技术重大进展之一,已取代静脉注射尿路造影,用做疑为肾绞痛者的起步检查。由于敏感性和特异性都极高,故可迅速排除或确诊肾石症,无需再用可能对肾产生毒性效应的造影剂。肾绞痛病人的检查也可由静脉注射尿路造影开始,虽然肾功能障碍者做此检查,应加小心。检查尿路梗阻程度和范围,这是最实用的检查项目。

肾脏超声显像是最安全的检查技术,主要是除外明显肾盂积水和输尿管积水,但对结石则只有结石较大时才能发现。超声检查不能确定梗阻位置。

逆行性肾盂造影(retrograde pyelography)无需静脉注射造影剂即可窥悉尿路,但需做膀胱镜检查(cystoscopy),腔内泌尿外科操作(endourologic procedures)时即可做此检查,静脉注射肾盂造影应予禁忌(如肾功能障碍或对造影剂过敏)时,亦可做此检查。

不能以其他方法发现的透线结石,CT检查最为合适。纯尿酸结石和某些病例的胱氨酸结石,皆可由CT发现,是否需用造影剂不定。

肾绞痛的治疗

治疗应集中在解除疼痛和尿路梗阻上。肾绞痛

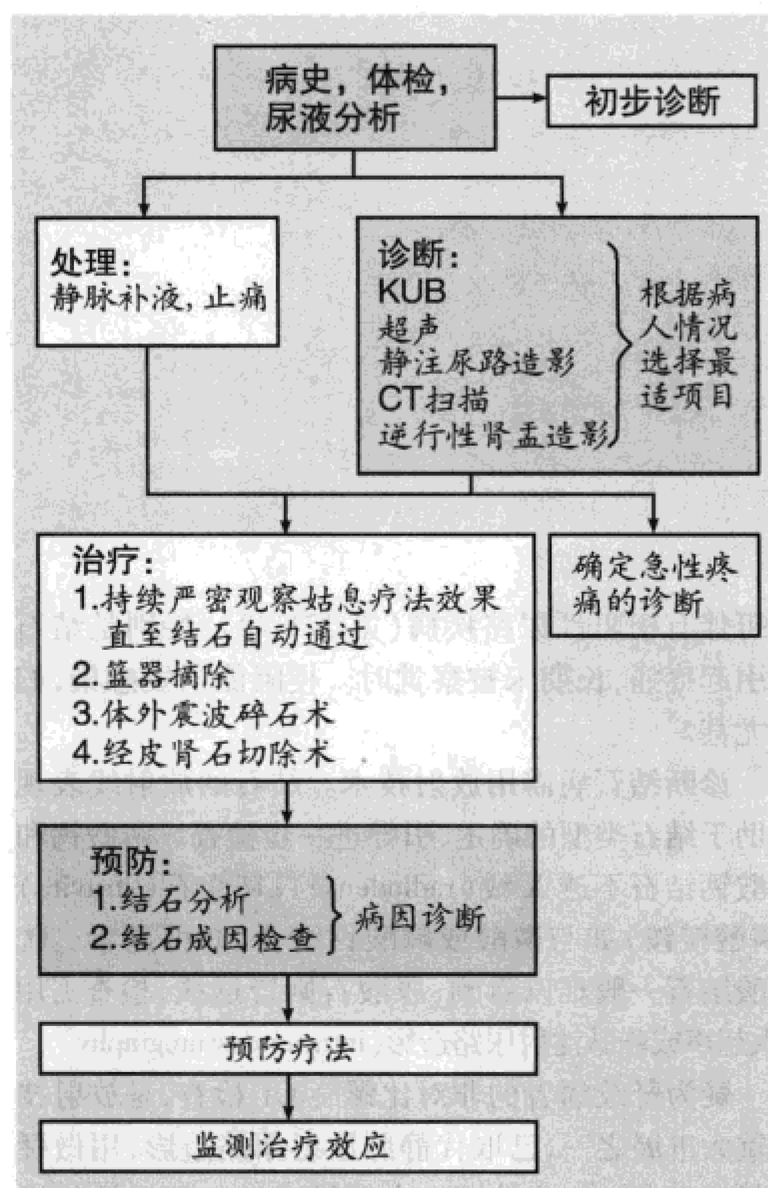


图 126-1 肾绞痛的处理步骤。结石发作时的处理见正文。KUB = 肾、输尿管、膀胱平片。

病人的处理步骤见图 126-1。主要内容是精心止痛、补液和放射检查。如发现明显梗阻，应在补液期间注意结石移动情况。如迹象提示结石不会在 2 ~3 日内通过，应转泌尿科处置。滞留在输尿管肾盂连接处或近端输尿管中的结石，最好推人肾盂，而以体外冲击波碎石术（extracorporeal shock wave lithotripsy；ESWL）裂解。把结石回送需做膀胱镜检查，并做输尿管插管。如结石不能推回，可以支架（stent）避开梗阻建立引流，而以 ESWL 原位碎石。碎石失败，需做经皮肾石切除术（percutaneous nephrolithotomy）。输尿管石切除术（ureterolithotomy）现已很少应用。

直径 5 mm 以上 2 cm 以下结石，最好单由 ESWL 处置。2 cm 以上结石和位于肾下极的 1 cm 以上结石，可能以经皮肾石切除术治疗为宜，因为单由碎石术，35% ~50% 病例仍有碎石残留。经皮肾石切除术多数病例都能成功。直径 <5 mm 的无症状肾石，可听容不治。鸟粪石和胱氨酸结石的 ESWL 和经皮肾石切除术应用原则亦同。但胱氨酸结石较难粉碎，常须经皮肾石切除术（肾造口取石术）（percutaneous nephrostolithotomy）处理。

预防肾结石复发

仔细分析医院急症科临床病史，并与过去门诊记录对照，从结石数量确定结石是新发还是原有结石的通过。肾结石的预防涉及面甚广，应由结石病因的确切诊断开始（表 126-1）。结石需做晶体学分析（crystallographic analysis），并需做一系列尿和血液检查，应待病人已从肾绞痛发作完全恢复，并已恢复正常活动和膳食约 2 周后进行。由于每日固有的差异，患者应在日常膳食下和应用试验膳食后，反复留取 24 小时尿量。尿样需做以下测定：尿量，pH，钙，镁，钾，钠，氨，磷，枸橼酸，草酸，氯化物，硫化物，尿酸，尿素氮，肌酐等。这样全面测定，就可以计算出草酸钙、磷灰石（apatite）、透钙磷石（brushite）、尿酸盐和鸟粪石的相对过饱和情况。加用外源性草酸钙或磷酸钙，有助于确定不同晶体成核过程中，产物生成情况。所有病人都应做胱氨酸筛检。血样应做的检测项目是电解质（钠、钾、氯、碳酸氢离子）、钙、磷、甲状旁腺激素和骨化三醇（calcitriol）等。

血样应做的检查包括电解质、钙、磷、甲状旁腺激素和骨化三醇水平。综合结石、尿和血液分析，确定结石发生机制，再据此提出治疗方案。随访内容包括尿分析复查和病人配合治疗的顺从性（compliance）评估。24 小时尿样的顺从参数是尿量、肌酐、钠、钾、尿素氮、硫酸盐等，由此可以监测病人是否合作。治疗是根据这种设想提出的，即如能促使确诊时发现的代谢异常恢复正常，当能防止结石的复发。临床实践证明：按此设想处理，绝大多数病例都能收到切实效果。

美国国家卫生研究院（NIH）1989 年的一份会议报告，建议第一次结石发作后的检测项目不多。但近来的研究发现第一次结石出现并检测到代谢改变的肾结石病人，常见复发。结石反复发作会带来痛苦，

表 126-1

结石预防提要
· 结石分析
· 尿液分析
· 血液分析
· 诊断
· 治疗
· 随访/顺从性评估
· 结果/继续质量控制

引发病变,影响出勤,因此一切有结石形成的人,都应采取防范措施(见后文)。

肾结石发生机制

结石成分

每位病人都应分析结石成分,预防治疗即立足于此。所有肾结石中,约3/4都含草酸钙;35%结石纯为草酸钙(草酸钙一水或二水化物,或二者兼备);40%为草酸钙及羟磷灰石(hydroxyapatite)或碳酸磷灰石(carbonate apatite);1%为草酸钙及尿酸。所有结石中,4%为磷灰石或羟磷灰石($Ca_{10}\langle PO_4\rangle_6\langle OH\rangle_2$),1%为透钙磷石($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$)。不含钙晶体的结石是鸟粪石,在所有结石中约占8%,但鸟粪石中常混有碳酸磷灰石。所有结石中,8%为尿酸、2%为胱氨酸构成。另有少数结石是酸性尿酸铵或黄嘌呤,或为难溶性药物中的蛋白性基质。测定结石成分需用偏光显微镜、放射线衍射、红外光谱测定等技术。特别是后面两项,准确度和敏感性皆居显微镜检查之上,但费用较高。

肾结石形成中的理化因素

结石形成必须具备以下条件:(1)通过成核作用(nucleation)形成结石核心;(2)该核心须能在尿路滞留;(3)核心增长至足以引起症状或在影像检查时能被窥悉的大小。溶度积(solubility product)是指尿中盐类的饱和度使作为固相存在的物质,与液相取得平衡。此时液相中组分的浓度积,虽能制止晶体溶解,但却不能使之增长。但如浓度低于溶度积,溶液不饱和,晶体就能溶解。浓度>溶度积,即为过饱和(supersataration),此时物质不能保持溶解而自动析出,是为同质(均相)成核(homogeneous nucleation)。如有另一物质进入溶液,过饱和水平较低,也能发生成核,是为异质(多相)成核(heterogeneous nucleation)。

正常尿中所含草酸钙浓度为其溶解度的4倍。因此尿液就草酸钙而言是过饱和的。有结石形成和无结石形成者尿中,都有草酸钙晶体。研究提示草酸钙晶体是通过异质成核作用发生的。可能起到成核作用的物质有磷酸钙晶体,尿酸晶体,纤维素碎屑等。在Henle袢磷酸钙就能对草酸钙起成核作用。实际上,主要由草酸钙构成的结石中,都常有磷酸钙成分。同样,当尿中尿酸排出过多时(hyperuricosuria),也能通过异质成核作用的类似机制,促使草酸钙结石的形成。

影响尿过饱和程度的因素有单位时间组分盐排出量,尿量,结晶抑制剂,尿pH等。如果每24小时都有一定数量的盐类必须排出,就过饱和度而言,尿量就是至关重要的,以使必须排出的盐类都能被溶解。因此尿量少(与水摄入量相关)是各种肾结石的危险因素。pH对过饱和的影响不一。酸性尿(pH<5.5)由于尿酸的质子化作用(protonation),可使尿酸溶解度大为减低(见“*尿酸结石*”),故为尿酸结石的主要危险因素。在酸性尿中形成的尿酸结晶,进而就能对草酸钙起成核作用。尿pH碱性可使二价和三价磷酸盐增加,与钙或铵结合而沉淀。因此尿pH持续碱性,能促使草酸钙和鸟粪石(磷酸镁铵)结石的形成。鸟粪石结石(struvite)病人虽无产尿素酶细菌(可使尿中尿素分解为氨和二氧化碳),尿中铵浓度亦可很高。

结晶抑制剂的存在,也能影响过饱和。枸橼酸与钙络合为可溶性枸橼酸钙,这样就不致有钙作为草酸钙和磷酸钙而沉淀下来。钙结石者尿中枸橼酸排出常见减少,故为形成钙结石的主要危险因素。

晶体附着

晶体附着于上皮表面,也是结石形成所必需的,至少对某些结石是如此。正常人尿中也常有晶体排出而未形成结石。晶体结合似决定于尿路上皮细胞表面的理化结构,因为遭受化学损伤的膀胱比未受损伤的膀胱更能与草酸钙结合。此外,在肾小管上皮细胞上还有特异性草酸钙晶体受体存在。

尿抑制剂缺乏

虽然结石复发大多皆有成核风险增加的情况,但也有1%以上患者未发现有何异常。而很多健康者、癌症患者和正常孕妇,尿钙排出增多,却并未形成肾结石。因此除过饱和外,肾结石形成还另有重要原因。现已发现晶体(特别是草酸钙)的生长和聚集的大分子抑制剂(表126-2)。肾钙蛋白(nephrocalcin)就是对草酸钙晶体增长的强烈抑制剂,似以其与晶体表面的结合而发挥作用。从钙结石者尿中分离到的肾钙蛋白,都有明显缺陷。尿中骨桥蛋白(osteopontin)

表 126-2

钙结石成因

尿中溶质浓度增高	Ca↑,Ox↑,UV↓
抑制剂缺乏	枸橼酸,尿桥蛋白,肾钙蛋白
助催化剂过多	尿酸
晶体附着	上皮晶体受体

Ox = 草酸;UV = 尿量。

(尿桥蛋白,uropontin)可能是最强烈的草酸钙晶体生长抑制剂,肾结石者尿中此物含量似仍正常,故可能为翻译后修饰(post-translational modification)的影响。Tamm-Horsfall 黏蛋白也能抑制晶体生长,但有时又能促使草酸钙晶体的聚集。有些复发性肾结石病人产生的 Tamm-Horsfall 黏蛋白能自行聚集,而失去对草酸钙晶体聚集的能力。凝血酶原碎片Ⅰ(prothrombin fragment Ⅰ)是肾结石中发现的一种基质蛋白结晶,为凝血酶原被因子 Xa 和凝血酶分解的产物(肽),能抑制草酸钙聚集和增长,故被认为对结石形成有保护作用。但它在人类肾结石病中起何作用,现仍未详。

草酸钙和磷灰石结石的发生机制

尿钙增多

前已指出,肾结石成分 85% ~95% 都是钙。尿量减少后,尿钙增多(hypercalciuria)就是结石者最常见的尿中改变(图 126-2)。尿钙增多的定义,视身材大小和膳食而异。一般说来,在每日膳食中钙含量 1000 mg 时,尿钙排出量的上限是 4 mg/(kg·d)(男 280 mg/d,女 240 mg/d)。如膳食中钙含量 400 mg,钠 100 mEq 以下,则总排出量可能降至 200 mg/d。膳食中钠含量也很重要,因为在近端肾单位,钙回收与钠是平行的,因此钠排出增多能促使尿钙排出,也是诊断尿钙增多时必须考虑到的。

尿钙增多(hypercalciuria)有特发性,也可能是血钙增高引起的。血钙增高使肾单位承受的滤过负荷增加,致使尿钙增多。可使血钙增高及其伴随的肾钙石症有以下一些情况:

1. 原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism),85% 病例都是腺瘤(adenoma)所致。甲状旁腺激素过多可使血钙增高,但增高幅度不大。一切尿钙增多的结石病人,都要筛查原发性甲状旁腺功能亢进。而原发性甲状旁腺功能亢进病人如屡发肾钙石病,就应做甲状旁腺切除术。
2. 肉芽肿性病变如结节病(sarcoidosis)、结核病(tuberculosis)等。肉芽肿组织能使 25 - 维生素 D_3 羟化为 1,25 - 二羟维生素 D_3,即维生素 D 的活性形式,故可使肠内钙吸收增多,而使血钙增高。
3. 其他病变:癌症,固定(制动),甲状腺毒症等。

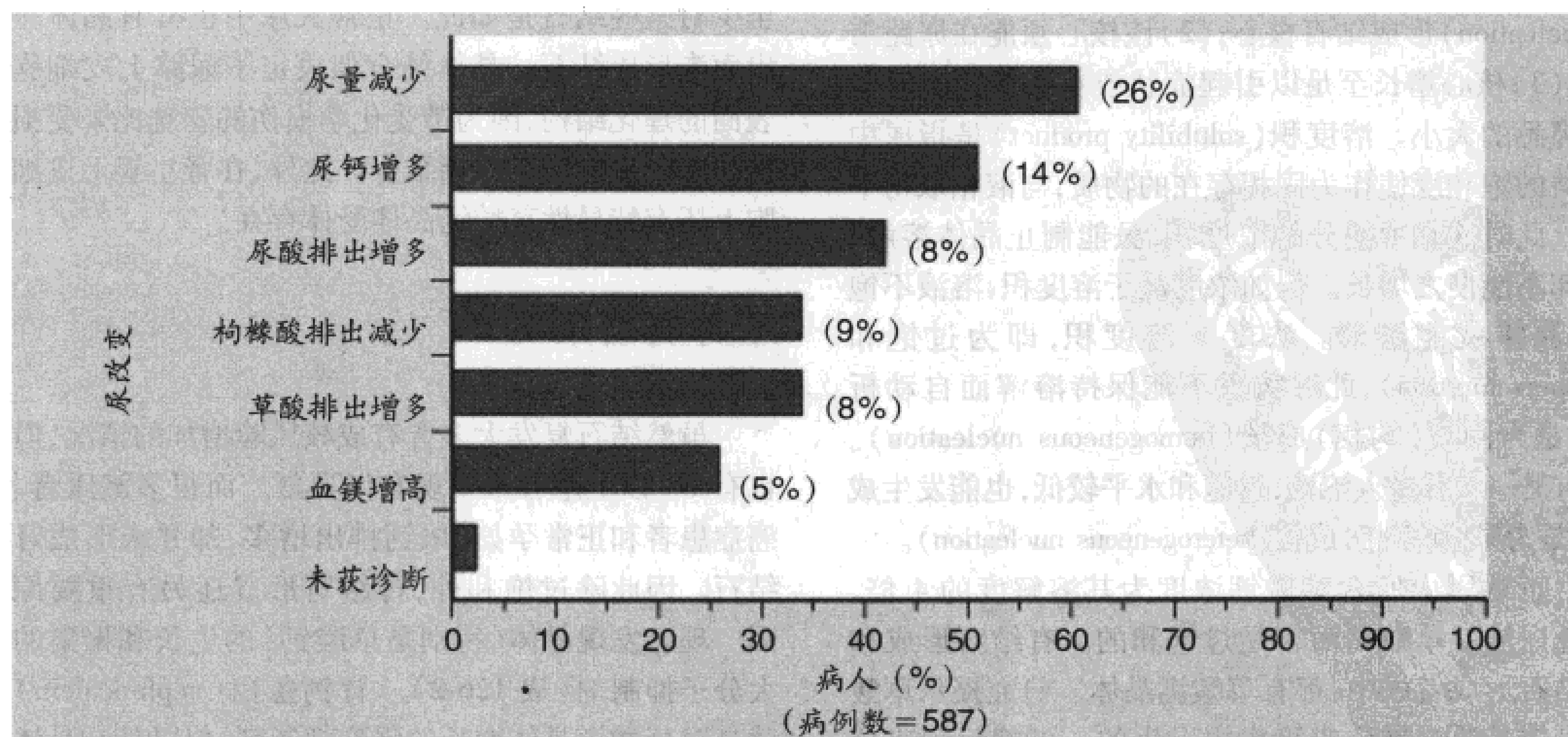


图 126-2 肾结石病人尿液过饱和的成因;美国密苏里州圣路易斯结石中心 1987—1992 年 587 例(连续收集)常规检查资料,检查内容按本章所述预防结石复发的检测项目进行。括号中位数字是单项异常数。(由 Seltzer J, Winborn K, Hruska K 未发表资料)。

特发性尿钙增多

特发性尿钙增多(idiopathic hypercalciuria)是一种家族性病变,男女皆可受累,不伴有血钙增高。历史上尿钙增高被认为是由以下某一原因引起的:(1)膳食中摄入和吸收的增多;(2)原发性肾转运缺陷致使尿钙排出增多,继发钙吸收的增多;(3)骨中贮钙的吸收增多;(4)以上因素的联合作用(表126-3)。自上世纪80年代末以来,人们在这一点上已达成共识,即肾结石患者在尿钙增多的缺陷上,比过去估计的更为普遍。而发生这种缺陷的原因则可能与遗传有关,因为尿钙增多以有肾结石家族史的病人最为常见。还发现肾结石和尿钙增多病人中,20%~30%空腹时尿钙也是增多的,并非过去认为的那样是肾脏转运缺陷所致。真正肾源性尿钙增多并不常见(表126-4)。空腹尿钙增多的钙源,已发现是由骨来的,很多病人骨密度减低。这种骨质重建(skeletal remodeling)增加,可能是吸收性尿钙增多伴随的暂时性缺陷,也是另一附加缺陷。肾结石和尿钙增多病人,肠内钙吸收都是增加的(图126-3;体内钙平衡讨论见第260章)。

肾石病时肠内钙吸收亢进的发生机制不详。30%~40%病人1,25$(OH)_2$维生素D_3水平比无结石形成的群体为高。有些病人的资料提示维生素D受体在肠内钙吸收亢进中未起作用,即他们的肠内钙吸收增多是与维生素D作用无关的。

低钙食谱时尿钙持续增多,或有空腹尿钙增多现象,提示骨矿质密度减低与肾结石有关的可能性增加。因此如发现肾结石患者骨矿质密度减低,则应用低钙食谱是否明智,肯定是大有可疑的。

与尿钙增多有关的遗传病

分子生物学的进步,已能鉴定出伴有尿钙增多的遗传缺陷。髓质粗升支近端肾小管细胞和α-闫细胞(intercalated cell)中CLCN5氯化物通道突变,可使尿钙增多,形成结石,并有低分子量蛋白由尿排出。此病为X连锁性,即过去所谓Dent病。

表126-3

尿钙增多的可能机制[①]

肠内钙吸收增多
直接性
1,25$(OH)_2$维生素D_3过多
肾矿质回收减少
钙
磷
骨矿质脱失增加

①原书此表为并列7条,现酌为调整如上。
——译者

表126-4

肾结石时尿钙增多的发生机制

	发生率(%)
特发性吸收±骨重建缺陷	95
原发性甲状旁腺功能亢进	3
结节病	<1
肾小管转运缺陷	
钙	1~2
磷	<1

常染色体显性血钙减低是由于钙传感器(calcium-sensing receptor)活化突变,这些传感器不但分布在甲状旁腺细胞,Henle袢粗升支中肾小管细胞的基底面也有。由于活化突变,对周围钙水平检测的敏锐度增加,故粗升支中钙、镁回收减少,致使尿钙增多,血钙减低,血镁减低,屡发肾结石。

虽然在分子生物学上取得这些进步,但对特发性尿钙增多的分子基础,现仍未详。很多待定基因的突变和多态性都已排除,因此它可能是一种多基因病,复杂的遗传基础也在论证中。

低枸橼酸尿

尿中枸橼酸排出减少(hypocitraturia),是结石者的常见现象,可能由于:(1)特发性;(2)尿酸化功能缺陷;(3)小肠吸收不良;(4)血钾减低,特别是医源性的;(5)代谢性酸中毒。低枸橼酸尿症的定义是尿中排出量女子<300 mg/d,男子<250 mg/d,约见于30%~40%肾石病患者(图126-2),女多于男。尿中枸橼酸排出减少常与尿钙增多偕发,这是由于肾石病者中,特发性尿钙增多的情况甚多。尿液不能自动酸

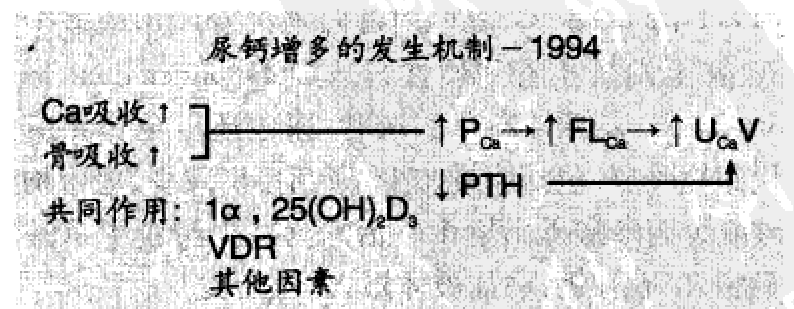


图126-3 现在认为特发性尿钙增多发生机制与肠吸收亢进及骨的改塑重建有关,约20%空腹尿钙增多病例皆源于此。1α,25$(OH)_2D_3$=1α,25-二羟维生素D_3;PTH=甲状旁腺激素;VDR=维生素D受体。

化(特别是凌晨),对 pH <5.5 的病人,应做氯化铵负荷试验以排除酸化机制缺陷所致低枸橼酸尿症。小肠吸收不良时的低枸橼酸尿,是由于代谢性酸中毒和近端肾小管枸橼酸转运的增强,代谢性酸中毒则由于大便中碳酸氢盐的流失。噻嗪类药物治疗肾石症,亦可诱发低钾血症和继发性低枸橼酸尿。含硫和含磷蛋白摄入过多合并代谢性酸中毒时,亦可因促使近端肾小管中枸橼酸转运而使尿中枸橼酸排出减少。

高草酸尿

膳食性高草酸尿

草酸是最常随钙沉积,导致晶体生成、增长、潴留和结石形成的阴离子。正常人每日排出草酸 20 ~40 mg (222 ~444 μmol)。正常排出上限男子为每日 45 mg (500 μmol),女子为 40 mg。单纯由于膳食中草酸含量丰富的食品如菠菜、秋葵荚(okra)、大黄、可可、甜菜、胡椒、麦芽、山核桃、花生、巧克力等摄入过多,一般可使尿中草酸排出量增至每日 50 ~60 mg(556 ~667 μmol)。这种类型的高草酸尿是肾石病时常见的(图 126-2),治疗即调整食谱,避免草酸摄入过多,但尚无临床试验证明此举在治疗肾石症上有何功效。

肠源性高草酸尿

任何原因所致小肠吸收不良,包括肠切除、肠本身疾病、空回肠分流等,皆常导致高草酸尿。发生机制为结肠黏膜接触以胆盐形式出现的去垢剂和脂酸,可使其对多种分子(包括草酸)的通透性增加。这些去垢剂还与钙、镁结合,使得草酸更便于转运。小肠吸收不良时的高草酸尿,每日排出量常在 100 mg (1111 μmol)以上,故可因肾内钙沉着而形成多个结石,甚至发生小管间质性肾病(tubulointerstitial renal disease)。肠源性高草酸尿时,尿中还可见到相应的代谢性改变,包括尿量减少、尿钙排出减少、尿中枸橼酸减少而草酸排出增多。治疗为减少膳食中草酸和脂肪,口服补钙,增加液体摄入(见后文)。

原发性高草酸尿

可使尿中草酸排出增多的遗传病有两种(第 215 章)。Ⅰ型原发性高草酸尿为常染色体隐性遗传,由于分子异常致使肝过氧化物酶体丙氨酸乙醛酸转氨酶(peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase)活力减低,故乙醛酸增多,此物可以转化为草酸(不能逆转)。Ⅱ型为 D-甘油酸脱氢酶(D-glycerate dehydrogenase)或乙醛酸还原酶(glyoxylate reductase)缺乏所致,比Ⅰ型少得多。二者皆可使草酸生成增多,尿中草酸排出亦相应增加,每日在 135 ~270 mg (1523 μmol)以上。儿童时期即有结石形成,但小管间质性肾炎并向肾衰竭发展是更重要也更突出的表现。

高尿酸尿

高尿酸尿(hyperuricosuria)(第 288 章)是尿钙增多并有草酸钙肾石病患者的常见伴随现象,但高尿酸尿与草酸钙沉积之间的关系,仍有争议。有迹象提示尿酸晶体能以其异质成核和外延生长(epitaxial growth)作用,而使草酸钙的成核作用增加。但是尿中尿酸晶体甚少,不像草酸钙结晶那样常见,因此外延附生理论尚难证实。但是另一方面,也有精心设计的研究证明:应用可使尿酸合成减少的药物别嘌呤醇(allopurinol),草酸钙结石复发率即明显减低。由于别嘌呤醇对草酸钙结晶并无直接作用,因此可能是以减少尿中尿酸排出而施加影响的。膳食中嘌呤含量过多可使尿中尿酸排出增多,故保持膳食中嘌呤正常水平也有保护作用。

草酸钙结石形成的新蛋白抑制剂

见“肾结石形成的理化因素”中有关草酸钙各种抑制剂的讨论。

肾结构异常

如果形成的晶体颗粒不滞留在肾内,则其形成和通过也不过是泌尿科学中的一个普通奇迹。晶体贴附促使晶体增长和聚集,特别是在尿流相对徐缓的肾区,故对结石形成极为重要。但对晶体的生长附着过程,所知甚少。尿流停滞的作用,也未做过定量研究。其他结构异常如髓质海绵肾(medullary sponge kidney)、异位肾、多囊肾(polycystic kidney)和马蹄肾

(horseshoe kidney)等,皆可伴有肾结石。髓质海绵肾可能是肾钙质沉着症引起的。因此它本身也许不是一个特异病种,而是与酸化机制缺陷及其他病因性草酸钙性肾石症(特别是尿钙排出增多)有关的病变。其他组织结构性改变也会由于尿流淤积和感染而使结石风险大为增高。

治疗

草酸钙和磷灰石结石的治疗

肾石病预防性治疗的第一要务是增加尿量(表126-5),要使尿量保持在2~3 L。有些方法可以帮助病人增加尿量,如避免夜间尿液浓缩,在工作场所计量饮水等。

膳食

精心关注膳食,大多数草酸钙结石即可防止,但须长期坚持不懈(表126-5)。复发性肾钙石症应考虑为在尿钙增多、肾小管性酸中毒、痛风和胱氨酸尿等遗传素因基础上,因膳食中钙摄入过多而发生的病变。尿钙增多和草酸钙结石病人,采用减少钠和动物蛋白而钙含量正常的食谱,似比传统的低钠食谱在防止结石复发上,收效更佳。●

噻嗪类利尿剂

噻嗪类利尿剂(thiazide diuretics)是防止肾石病的主药,它可使近端肾单位因容量缩减增加钙回收而使尿钙排出减少。还能以其对肾单位稀释节段管腔Na^+/Cl^-转运蛋白的作用而直接促使钙回收。二者作用轻重,对近端肾单位/容量缩减影响极大。因此要使噻嗪类利尿剂充分收效,必须控制钠摄入量。肾脏保留钙,可使肠内钙吸收继发增多。有些报道指出对肠道的这种继发作用,可在治疗2~3年后消失。故长期治疗吸收性尿钙增多期间,可由此产生对噻嗪的抗拒性。噻嗪类利尿剂能改善钙平衡,这可由骨形成增多和骨矿质密度增高看出(表126-5)。

表126-5

各型肾结石治疗选项小结*

适应证	治疗	预期结果(成功率90%)
一切结石	增加液体摄入	不详
草酸钙和磷酸氢钙结石($CaOx/CaHPO_4$结石)		
特发性尿钙增多	(1)控制蛋白Na、Ca膳食	不详
	(2)噻嗪类利尿剂及有关药物	85%~90%
	(3)口服磷酸盐	不详
	(4)磷酸纤维素钠	低
低枸橼酸尿	枸橼酸钾	88%
肾小管性酸中毒	枸橼酸钾	不详
回肠造口或小肠吸收不良	枸橼酸钾	不详
高草酸尿		
膳食性	减少膳食中草酸含量	不详
肠源性	低脂膳食,补钙,考来烯胺	不详
原发性	吡哆醇	只占很小部分
高尿酸尿	别嘌呤醇	86%
	枸橼酸钾	不详
尿酸结石	别嘌呤醇	不详
	枸橼酸钾	88%
鸟粪石	ESWL或经皮肾石切除术	30%~40%(<2 cm结石)
	醋羟胺酸	如能耐受能控制结石增长
胱氨酸石/胱氨酸尿	硫普罗宁	不详
	青霉胺	不详

*各型肾结石见"适应证"栏。每100名病例中预期成功率见"预期结果"栏,并见正文。
ESWL=体外冲击波碎石术。

口服磷酸盐

有些研究指出：吸收性尿钙增多病人，每日中性磷酸钾 1500 mg 3～4 次分服，可使尿钙排出减少，疗效与噻嗪类利尿剂相当。但因须多次服药，加之肠道腹泻、胀气之类副作用，病人更难坚持。磷酸盐口服疗效的研究报道（表 126-5）指出复发率为 9% ～ 25%。现已开发出新的缓释制剂，很多副作用已不复有，服药次数亦可减少。这种新制剂已达临床试用阶段，但现在开发工作已经停止。

磷酸纤维素钠

磷酸纤维素钠（sodium cellulose phosphate）为钙结石树脂，随餐服药，可使钙吸收减少。但本品治疗成功率不高，可能为反射性高草酸尿所致。再者，负钙平衡还可使骨矿质脱失更甚。

低枸橼酸尿的治疗

枸橼酸与钙结合可使草酸钙过饱和度减低，另与减少钙排出也有一定关系。故矫治低枸橼酸尿，应能减少肾石症的复发。但对枸橼酸治疗尚未见到周密安排的对照研究，非对照试验则提示 2 年中有效率约 88%（表 126-5）。枸橼酸治疗对噻嗪类利尿剂所致低枸橼酸尿也很实用。对炎症性肠病和肾小管性酸中毒病人，枸橼酸治疗补偿碱缺失似亦甚合宜。碳酸氢钠和枸橼酸钠则因有扩容作用，故在减低尿钙排出和改善钙平衡上不能达到枸橼酸钾的效果。

高草酸尿的治疗

膳食

正常人每日排出草酸盐 20～40 mg（222～444 μmol）。单纯性膳食中草酸盐摄入过多可使尿中草酸盐排出增多，低钙膳食时增多更甚。治疗这种与草酸钙结石有关的轻型膳食性高草酸尿是调整膳食，回避草酸盐含量高的食品。但此举收效如何，尚无周密对照研究可资证实。

肠源性

炎症性肠病和肠分流（“捷径”）时的高草酸尿，常与低枸橼酸尿伴随。尿钙排出减少病人，除补钙外，尚应以低脂膳食治疗。主要治疗内容为考来烯胺（cholestyramine）（结合脂酸、胆盐和草酸的不吸收性树脂，每日 4～16 g，4 次分服，随餐服药）、枸橼酸口服、大量饮水等。患者可能还有镁缺乏，尿中镁排出减少。故补镁可能亦甚重要，以在外源性钾碱作用下增加尿中枸橼酸的排出。

原发性高草酸尿

Ⅰ型原发性高草酸尿症，吡哆醇治疗（2～200 mg/d）有时有效。另如增加尿量、补充枸橼酸、噻嗪类利尿剂等，亦可应用；必要时口服磷酸盐。肾移植后为防急进性肾草酸病的发生，尤须制定特殊防治对策。肝移植可使失去的酶得以恢复，很多高草酸尿症已以此法治疗。

高尿酸尿

由于膳食中嘌呤过多可使尿中尿酸排出增多，故膳食中嘌呤含量正常，应能防止结石。但周密研究未能发现低嘌呤膳食有何效验。高草酸尿促使草酸钙结石形成的有说服力证据，来自一项前瞻性双盲试验，结果证明别嘌呤醇治疗可使结石形成减少，疗效优于安慰剂（表 126-5）。

尿酸结石的治疗

尿酸是嘌呤代谢的终末产物，随尿排出，尿酸的 pKa 是 5.35。这样的 pH 可使半数尿酸充分质子化，另一半仍以尿酸阴离子存在。质子化尿酸溶解差。尿液 pH 低，使尿酸过饱和，很易达到每日 600～800 mg（3.6～4.8 mmol）的正常排出率。举例说，尿 pH 7.0 时，尿酸溶解度为 200 mg/dL，大部分尿酸是以可溶性尿酸阴离子存在。尿 pH 5.0 时减至 15 mg/dL，此时半数以上尿酸是以质子化形式存在的。尿酸结石病人，排尿常为酸性（pH <5.5），也是发生尿酸性肾

结石的主要危险因素。另一与尿酸结石有关的危险因素是尿量少而尿酸排出量多。持续尿 pH 低、尿量少,见于慢性腹泻状态时。尿酸排出增多与尿酸产生过多有关,见于嘌呤摄入过多和骨髓增生性病变如真性红细胞增多(polycythemia vera)时。嘌呤摄入过多,使尿中尿酸排出增多,如又伴有蛋白摄入过多,就会因酸负荷增加而使尿 pH 减低。所以尿酸结石病人同时伴有痛风的也不少见。高尿酸尿也是发生钙结石的危险因素,因为尿酸结晶常成为草酸钙聚集的灶区。

尿酸结石在腹部平片上不显影,排泄性尿路造影时则为尿路中的充盈缺损,故应与血块及肿瘤鉴别。像所有结石一样,尿酸结石也能由腹部 CT 检出。结石化学分析,可以作出确切诊断。治疗尿酸结石,意在增加尿酸溶解度或减少其排出量。尿液碱化,使尿 pH >6.5,就能使尿酸溶解度大为增高。枸橼酸钾是较好的碱化剂,因为它不像钠类碱化盐那样,不会促使尿钙排出增多。但短暂酸化,就能使尿酸及尿酸与草酸钙成核,防止这点是很难的。患者应保持高尿量,每日尿量宜在 2.5 L 以上。黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤醇(allopurinol)阻断黄嘌呤转化为尿酸,而使黄嘌呤和次黄嘌呤成为嘌呤降解的终产物,它们的溶解度都比尿酸高。病人对别嘌呤醇都能充分耐受,故能使尿中酸排出减少。

鸟粪石的治疗

鸟粪石由磷酸铵镁构成。尿路感染产尿素的细菌如变形杆菌、假单胞菌和肠球菌时即可发生此型结石。尿素酶(urease)使尿中尿素分解为氨和 CO_2,氨立即质子化为铵,NH_4^+,而使尿 pH 持续增高(>7)。碱性 pH 有利于磷酸盐的沉淀,而细菌又为之提供大量的铵。这些因素使得尿中鸟粪石磷酸铵镁过饱和。鸟粪石可以纯鸟粪石存在,亦可与钙石偕发。后者见于有钙石者又遭产尿素酶细菌感染。纯鸟粪石较多见于妇女,她们别无可致钙石形成的代谢紊乱。反之,混合性鸟粪石和钙结石,更多见于特发性尿钙增多的男子,由于钙结石继发感染,致有鸟粪石形成,或因尿液碱化而使磷酸钙过饱和。

鸟粪石常很大,充斥整个肾盂(鹿角形结石,staghorn calculi)。常引起出血、梗阻和感染,不会自行排出能引起肾实质损害和慢性肾功能障碍。诊断鸟粪石应做结石化学分析,或在尿中发现典型棺盖样磷酸铵镁结晶。

细菌贴附在结石上,并被掺和到结石里,因此抗生素对之无能为力。故起步治疗就应清除鸟粪石。如果病人没有结石,抗生素就能直接作用于尿路主要感染细菌而使病人受益,但是这样的合理处置方法尚未得到对照治疗的支持。减少由结石增长和播散带来的损害,可做 ESWL 和经皮肾石切除术。尿素酶抑制剂醋羟胺酸(acetohydroxamic acid)则作用有限,因为病人很难耐受此药有关的副作用。

胱氨酸结石

胱氨酸结石(cystine stones)是胱氨酸尿引起的,它是近端肾小管转运的一种二碱基氨基酸的遗传性病变。为常染色体隐性性状,尿中二碱基氨基酸流失,包括胱氨酸、鸟氨酸、精氨酸、赖氨酸等。胱氨酸尿(cystinuria)注意不要与胱氨酸病(cystinosis)混为一谈,后者是溶酶体病,引起 Fanconi 综合征和慢性肾衰竭。胱氨酸作为半胱氨酸(cysteine)的二硫化合物,在尿中很难溶解。胱氨酸尿患者每日由尿排出的胱氨酸多达 480~3600 mg(2~15 mmol),而胱氨酸在尿中的溶解度只限于 300 mg/L(1.25 mmol)。故尿中胱氨酸因过饱和而形成结石。结石可能很大,占据整个肾盂(鹿角状结石)。

因肾结石而来就医的病人中,约 2% 有此遗传缺陷。分析截获的结石化学组分,或确定尿中胱氨酸排出增多,即可诊断胱氨酸尿。镜检常能发现六角形胱氨酸结晶。胱氨酸结石一旦形成,一般即应手术切除。药物治疗意在防止再有结石形成。大量饮水,只能对胱氨酸排出水平较低的病人,起到预防结石形成的作用。患者大多需用青霉胺(penicillamine)或硫普罗宁(tiopronin),二者都能与半胱氨酸结合,形成可溶性二硫化物,从而通过竞争减少胱氨酸的生成。这些治疗虽能使结石发生减少,但尚未见到量化评估。倒是因副作用严重而难以耐受的情况,屡见不鲜,故须周密监护。血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利(captopril),也能与半胱氨酸形成可溶性二硫化物,但从量化角度来说,单凭卡托普利治疗,还不能使尿中胱氨酸排出量减少到所需水平。

A 级论证文献

❶Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med, 2002, 346:77 – 84.
两种食谱预防特发性高钙尿病人结石复发的收效比较。

推荐阅读

Bushinsky DA. Nephrolithiasis: Site of the initial solid phase. J Clin Invest, 2003, 111:602 – 605.
讨论结石形成初期的病理生理基础。

Goldfard DS. Increasing prevalence of kidney stones in the United States. Kidney Int 2003; 63: 1951 – 1952.
肾结石病在美国的患病人数正在增加。

Krishnamurtty MS, Hruska KA, Chandhoke PS. The urinary response to an oral oxalate load in recurrent calcium stone formers. J Urol, 2003, 169:2030 – 2033.
作者等的研究证明低钙食谱能影响肾结石患者草酸盐的吸收。

Odvina CV, Preminger GM, Lindberg JS, et al. Long-term combined treatment with thiazide and potassium citrate in nephrolithiasis does not lead to hypokalemia or hypochloremic metabolic alkalosis. Kidney Int, 2003, 63:240 – 247.
服用噻嗪类药物的肾结石病人,不会因为同时合用枸橼酸钾而发生低钾或低氯血症性代谢性碱中毒。

Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, et al. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. J Urol, 2003, 169:465 – 469.
膳食和药物联合疗法,能有效防止结石形成和骨吸收性高钙尿所致骨质损失。

Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976 ~ 1994. Kidney Int, 2003, 63:1817 – 1823.
本文证明在 1976—1994 年,随着美国人发胖增多和膳食方面的改变,肾结石患病率明显增加。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,莫凌菲,胡昌明 校)

第127章

肾囊肿病

M. Amin Arnaout

定义和流行病学

肾囊肿病(cystic kidney disease)是指一些情况不尽相同的遗传性和获得性病变,特征为一侧或两侧肾有囊肿存在,包括多囊性肾病,获得性肾囊肿,髓质囊肿病,以及两种罕见的系统性疾病(结节性硬化和von Hippel-Lindau综合征),此时肾囊肿形成一般只是综合征的次要成分。**肾囊肿**(renal cysts)是由单层上皮细胞构成的囊袋,内蓄液体。获得性单个或少量囊肿,别无其他病理改变时,称为**单纯性囊肿**(simple cysts),40岁以上成人中,约50%都有这样的囊肿,一般都不分腔(loculated),常由肾表面膨出(图127-1)。**多囊肾病**(polycystic kidney disease)则是一些有重要临床意义的遗传性病变,特征为双肾出现非常凸显的扩张性囊肿,按其遗传方式,可分为**常染色体显性**(ADPKD)和**常染色体隐性**(ARPKD)两种。ADPKD的患病率约1:400~1:1000,也是人类最常见的单基因病①。ADPKD常为单纯性囊肿,发生与年龄有关,主要见于成人。ARPKD则与此相反,为相对罕见的儿童病变,每6000~50 000名活婴分娩中约有1例。总体来说,美国末期肾病(ESRD)中,遗传性多囊肾病是居第4位的重要病因,男女受累和各种族发病相等,美国每年仅由此项支付的医疗费用在10亿美元以上。**获得性肾囊肿病**(ACKD)是指已有肾病的患者发生的两侧多发性肾囊肿。接受肾补偿疗法(renal replacement therapy)8年以上的病人中,90%有之,也是肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)发生增多的重要原因。

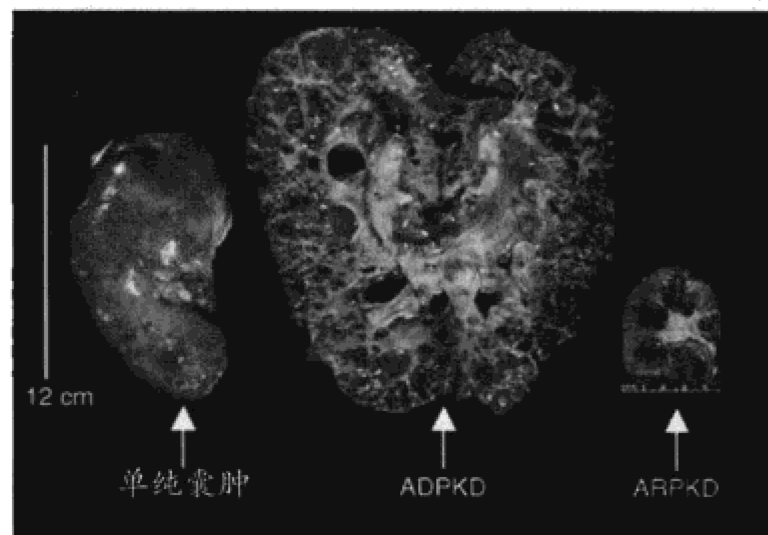


图127-1 某些肾囊肿病的宏观病理。左,多发性单纯性囊肿的肾照相。肾大小正常,表面有囊肿膨出。中,常染色体显性多囊肾病(ADPKD)的成人肾脏矢状剖面。肾脏虽因多个巨观囊肿而增大,但肾脏观瞻仍能大致保持(注意有些囊肿内有过出血迹象)。右,常染色体隐性多囊肾病(ARPKD)新生儿肾区矢状剖面。肾因含有无数小囊肿而增大(麻省综合医院Robert Colvin医师惠赠图片)。

囊肿形成机制

各种自动发生和定向突变型(targeted mutant)的啮齿类动物PKD模型,对导致囊肿形成的一般细胞演化过程很有启迪。最初囊肿是肾小管向外突起。其实肾单位任何部位都能发生这种局灶性扩张,主要发端于肾小管,是由内在病变决定的。促使肾小管扩张的动力尚未澄清,但在PKD中,向囊肿转化的肾单位肯定是成千成万,涉及肾单位可能多达1%。向外突起的部分不断扩张,最终与其母管分离,形成囊肿(图127-2)。囊肿内衬细胞的单克隆增生和溶质异常转运导致腔内氯化物和钠的净分泌,都与囊肿的发生与扩张有关。在多数囊肿模型中,还伴有囊壁细胞凋亡加速、周围胞外基质与分泌性蛋白(secvetory

①原书为monogenetic disease,但monogenetic与monogenic意义不同,不宜通用,此处似应为后者。

——译者

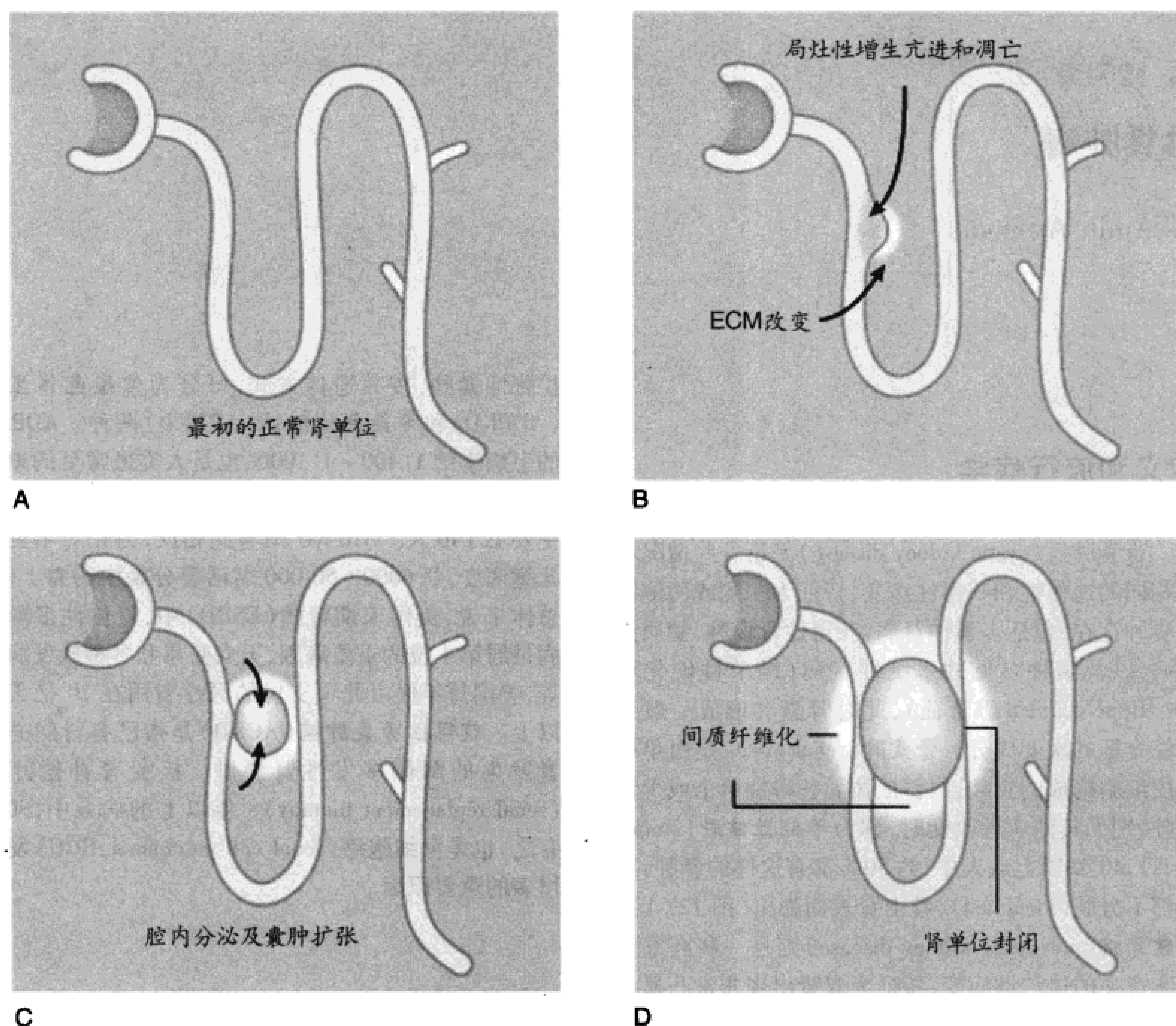


图 127-2 A～D 为囊肿形成各步，即导致肾囊肿形成的过程图解。注意在多囊肾病的自然病史中，此过程是在成千成万次地发生。ECM＝胞外基质。（仿 Arnaout MA，见 Cooper D 〈ed〉. Nature Encyclopedia of the Human Genome，Nature Publishing Group，2003.）

proteins）数量和分布的改变以及间质纤维化等改变。增生、凋亡、胞外基质（ECM）成分、液体分泌和纤维化等关键调节剂表达水平的改变，都已在动物 PKD 模型中得到证实（图 127-1）。制止囊肿发生和传播的因素，则视动物模型而异。

囊肿继发性感染和出血或破裂，是囊肿常见并发症，由此引起间质纤维化，有些囊肿内的细胞碎屑，亦出于此。遗传性 PKD 时的进行性囊肿形成和扩张，可使肾脏增大（有时可至极大）（图 127-1）。如大量囊肿和间质纤维化已对肾实质大肆破坏，即可发生肾功能障碍和 ESRD。

常染色体显性多囊肾病

遗传学

常染色体显性多囊肾病（ADPKD）是系统性疾病，特征为多个脏器内都有囊肿形成和心血管系的异常改变，至少是两个基因的异质性突变造成的。85%～90% 病例的 *PKD-1* 基因突变，是最先鉴定到的。这是一个 54 仟碱基（kb）基因，位于 16 号染色体，结节性硬化 2（*TSC-2*）基因附近。该基因有 43 个外显子（exones），由它编码的多囊蛋白－1（polycystin-1），也是

表 127-1

多囊肾病的某些啮齿动物模型

动物	模型	遗传	染色体号	进展	肾*	肾外	增生亢进	凋亡增多	ECM改变
小鼠	cpk	AR	12	快	PT,CD	老年杂合子胆道囊肿	是	是	是
小鼠	bpk	AR	10	快	PT,CD	胆道畸形	是	—	是
小鼠	CFWwd	AD	—	慢	G,PT,LH,DT,CD	肝囊肿,胸主动脉瘤	—	—	—
小鼠	pcy	AR	9	慢	PT,LH,DT,CD	脑动脉瘤	—	—	是
小鼠	krd	AD	19	不定	M	网膜缺陷	—	—	—
大鼠	Han:sprd	AD	5	慢	PT,LH,DT,CD	老年妇女中肝胰囊肿	—	—	是
大鼠	pck	AR	9	慢	LH,DH,CD,PT	肝囊肿	是	是	是
大鼠	ARPK	AR	—	慢	CD	骨畸形	是	—	是

*病变过程中主要受累的肾单位下加横线。—为未定。

AD = 常染色体显性;AR = 常染色体隐性;CD = 集合管;DT = 远端肾小管;ECM = 胞外基质;G = 肾小球;LH = Henle 袢;M = 髓质;PT = 近端肾小管。

仿 Lager DJ, Qian Q, Bengal RJ, et al. The pck rat: A new model that resembles human autosomal recessive polycystic kidney and liver disease. Kidney Int, 2001, 59: 126 - 136.

最先被描述的蛋白。还有 10% ~ 15% ADPKD 病例是 4 号染色体上 68 kb *PKD2* 的异质性突变引起的。*PKD-2* 转录的 15 个外显子,编码多囊蛋白 -2。除了发展速度较慢外,与 *PKD-2* 相关的 ADPKD,与 *PKD-1* 相关的 ADPKD 几无区别。还有少数 ADPKD,既非 *PKD-1* 也非 *PKD-2* 突变,提示此症还涉及到第 3 种基因缺陷。

多囊蛋白 -1 和多囊蛋白 -2

多囊蛋白 -1 由 4302 个氨基酸构成,估计有 11 个跨膜节段(membrane-spanning segments),连接胞外大氨基端和胞质短羧基端。估计有多个功能基元,说明多囊蛋白 -1 在细胞与细胞、细胞与基质的黏着以及信号转导中都有作用(图 127-3)。多囊蛋白 -2 由 963 个氨基酸构成,有胞质氨基与羧基端以及六跨膜节段。现已证明它能起非选择性电压依赖性钙通道作用。多囊蛋白 -1 和多囊蛋白 -2 是已得到广泛描述的蛋白,虽然只有部分共表达性(co-expression),但在一共同路径上相互作用,在保持上皮和内皮的天然结构上,似有重要影响。鼠胚无论是多囊蛋白 -1 还是多囊蛋白 -2 的同源突变,都会在围生期(perinatal period)夭亡,死因不一,与基因突变的性质有关。除 PKD 外,其他可能致死的病因还有先天性心脏病,广泛性微血管缺陷,全身水肿等。

发生机制

发生 ADPKD 相关囊肿的脏器,都是 *PKD-1* 或 *PKD-2* 突变的杂合体(至少最初是如此)。这些种系突变中,约 10% 据信是自动发生的。迹象显示以后是正常等位基因的获得性突变("二次击中")引起 PKD 的。但是如果这是 ADPKD 囊肿形成的唯一发病机制,*PKD-1* 和 *PKD-2* 的体细胞突变率就应很高,而这是至今尚未获得证明的。对 ADPKD 病人囊肿所作突变分析发现:*PKD-1* 或 *PKD-2* 中丧失杂合性的,在已检囊肿中只约 20%。近来还发现功能性多囊蛋白 -1 表达过度的转基因小鼠,发生 PKD 的情况与二次击中设想是不符合的。以上资料提示:ADPKD 时的囊肿形成,另有其他遗传机制。可能另有其他遗传产物改变了疾病进展速率。如近来发现 *TSC-2* 基因产物(结蛋白,tuberin)能帮助多囊蛋白 -1 的正常膜导向,而相邻 *PKD-1* 和 *PKD-2* 突变者早年即可发生侵袭性 ADPKD。

ADPKD 时动脉瘤的发生机制现仍未详。ADPKD 病人常有高血压,估计能起到病因作用。但是这种联系,在为 ADPKD 病人筛查脑动脉瘤的队列研究中,未被证实。不仅如此,ADPKD 动物模型还提示 ADPKD 的血管病是原发的。

临床表现

ADPKD 的临床表现很不一致,即使在同一家族内也是如此。因此,到 90 岁高龄时,虽然外显率(penetrance)估计已达 100%,但在 *PKD-1* 或 *PKD-2* 杂合子突变中,只有半数有过 ADPKD 的诊断。这些人大多在年届 30 ~ 40 岁时才有肾囊肿病症状出现。但是 ADPKD 亦可在任何年龄出现(包括婴儿期),并可以非肾征象出现,通常主要表现为肾肿大,而有腹

胀、不适或疼痛等症状，但也可能是体检时意外发现的，或在腹部放射检查后发现。尿浓缩功能减低（表现为夜尿）、复发性尿路感染和反复有肾结石形成（草酸钙或尿酸结石）等，都是 ADPKD 病人的常见症状。约半数病例有**高血压**，可出现在肾病之前。贫血症候不像其他肾病时显著，也许是由于红细胞生成素（erythropoietin）的分泌功能还保存相对完好。蛋白尿也不像其他肾病时那样突出。囊肿感染一般是由尿路常见细菌感染的，表现为胁腹或腹痛、发热、寒战、白细胞增多等，脓毒症亦偶见。囊肿破裂和出血有自发也有在外伤后发生的，表现为锐痛和血尿。

ADPKD 病人中，约 4% ~15% 有**囊状脑动脉瘤**（saccular cerebral aneurysms），发生率约为一般人口的 4 ~10 倍。这些动脉瘤在家族中常是分离（segregate）的，使得 ADPKD 成为以常染色体显性遗传的家族性脑动脉瘤为特征的一组疾病中的一种。像本组中其他疾病一样，ADPKD 相关动脉瘤也常在较小时破裂，破裂时年龄比一般人口中发生这种情况的患者约年轻 10 岁。完整的脑动脉瘤虽然临床表现一般沉寂，但也可能有局灶性神经症状和头痛。但如动脉瘤破裂导致蛛网膜下腔出血，临床表现即甚剧烈，包括剧烈头痛、癫痫发作、感觉异常甚至死亡。

年龄相关性**肝囊肿**（hepatic cysts），约见于 30% ~80% ADPKD 病人，虽然几乎都不会使人陷于末期肝病的境地，但也能发生质块效应（mass effect）以及感染、出血和破裂。经产妇中受累人数相对更多，囊肿更大，症状也更多。其他脏器如胰、脾、脑、卵巢、睾丸等，偶亦有囊肿形成，一般都无症状。**二尖瓣脱垂**（mitral valve prolapse）有时伴有关闭不全，约见于 25% 病例。腹主动脉瘤和腹股沟疝，ADPKD 病人中也有发生较多的报道。但过去指称结肠憩室发生较多一事，在近期报道中未被证实。

诊断

单纯性囊肿的临床表现常与年龄有关：年龄 <30 岁的人，如有两个以上肾囊肿（位于一肾或二肾）；30 ~50岁者如两肾各有 2 个肾囊肿；60 岁以上老人如两肾都有 4 个以上肾囊肿：皆可诊断 PKD。肾超声、CT 扫描或 MRI 扫描，检查 PKD 敏感性和特异性

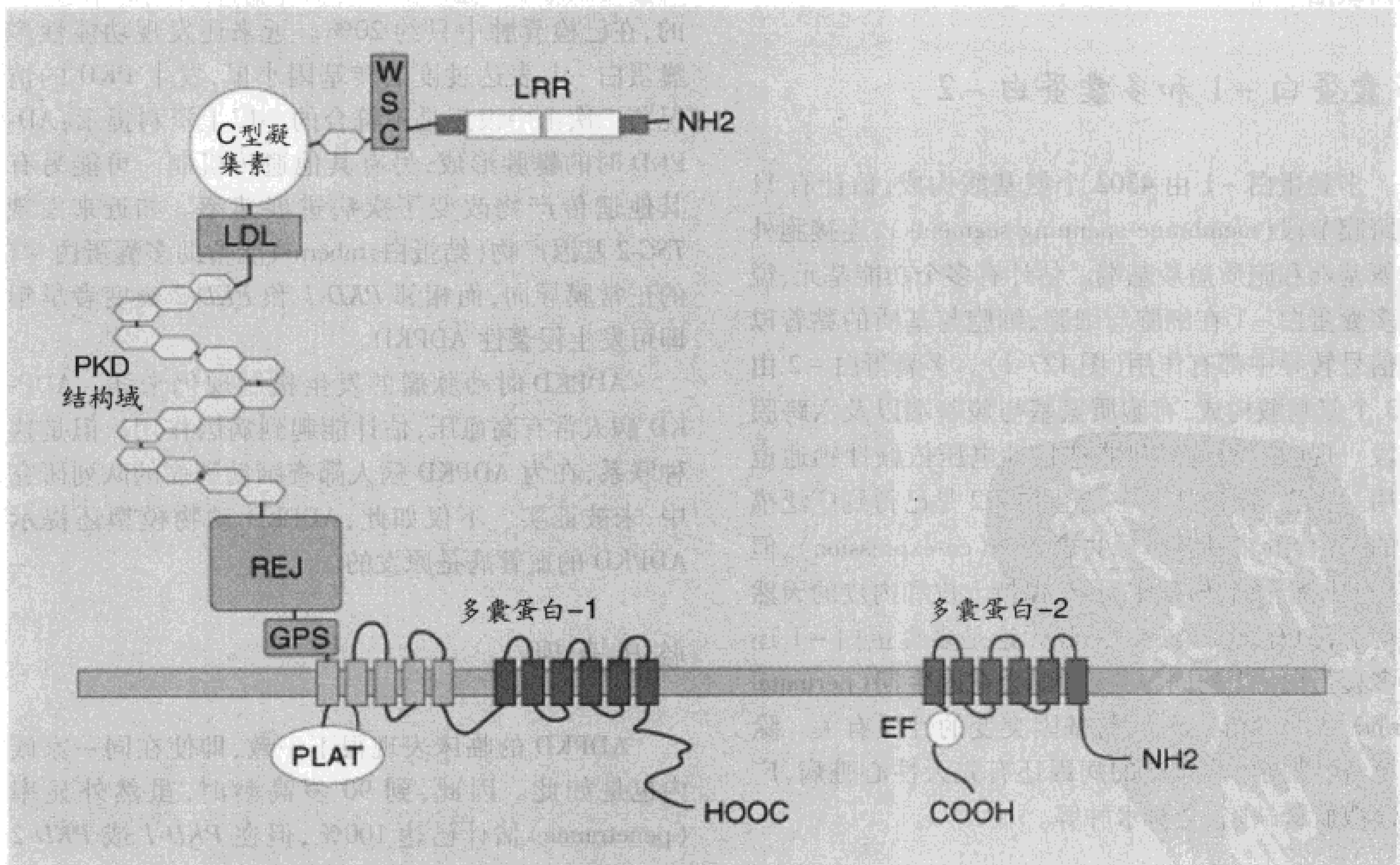


图 127-3 引起某些遗传性多囊肾病的蛋白。多囊蛋白 -1 结构域：GPS = G 蛋白偶联受体蛋白酶解位点；LDL = 低密度脂蛋白样区；LRR = 丰亮（氨酸）区；PLAT = 多囊蛋白 -1 -脂氧合酶 -α 毒素；REJ = 卵胶域受体；WSC = 细胞壁和应力组分。多囊蛋白 -2 结构域：EF = 含 E，F 2 螺旋的钙结合基元。多囊蛋白 -1 最后六跨膜区与多囊蛋白 -2 同源。

都极高。ADPKD的特异诊断应考虑肾外相关症候、起病年龄和家族史等(表127-2)。由于只有约60%病人有PKD家族史,因此可能要对无症状父母或祖父母进行超声筛查,以发现与诊断有关的静寂PKD。目前遗传检查主要还是用于研究,临床尚未广泛开展。

预防和治疗

目前尚无法防止肾或肝囊肿的形成和发展。处理方面主要是监测和治疗并发症,适当提供咨询。

血压应频为监测,因为高血压会加速肾功能的破坏。控制血压的目的与其他肾病患者相同,即在不致发生症状的情况下,把血压控制在125/75 mmHg以下。虽然现有降压药都在应用,疗效大致相等,但从理论上说,血管紧张素转化酶抑制剂或其受体阻滞剂在延缓进入ESRD上可能收效更佳,初步资料也提示如此。

尿路感染和肾结石治疗,与一般群体亦无何不同,包括常规抗菌治疗和增加液体摄入。肾或肝囊肿感染最好以亲脂抗生素治疗,对囊肿的透入性较高,主要如环丙沙星(ciprofloxacin),甲氧苄啶(trimethoprim),克林霉素(clindamycin),万古霉素(vancomycin)等。应由血和尿培养和药敏试验,指导抗生素治疗。囊肿出血和破裂及由此所致疼痛与血尿,一般都予以休息和非NSAID镇痛剂的姑息疗法。肾已增大的病人,应劝告不要从事接触性运动项目。肾脏极度增大者,甚至应劝告不用腰带和安全带。有些囊肿异常疼痛的病人,以抽吸囊液、囊顶切除或注射乙醇硬化等法处置,可能收效。进入ESRD前,很少需做肾切除术。

脑动脉瘤发现增多,是由于磁共振血管造影(MRA),而不是静脉注射造影剂和CT扫描的结果。前者对后脑循环异常更为敏感,也无肾功能恶化加剧之忧。4支血管的脑血管造影术仍是这方面的"金标准",

表127-2

肾囊肿病临床特征的比较

病变	家族史	频率	基因产物	起病年龄	囊肿始发	肾肿大	ESRD病因	其他症候
ADPKD	有(AD)	1:400~1:1000	多囊蛋白-1(85%) 多囊蛋白-2(~15%)	20~30%	各处(包括Bowman囊)	是	是	肝囊肿 脑动脉瘤 高血压 二尖瓣脱垂 肾结石 UTI
ARPKD	有(AR)	1:6000~1:10 000	纤囊蛋白/多管蛋白(100%)	生后第1年	远端肾单位,CD	是	是	肝纤维化 肺发育不良 高血压
ACKD	无	ESRD病人8年时90%	—	进入ESRD后数年	近端和远端肾小管	罕见	否	无
单纯囊肿	无	50% >40岁	—	成年	任何部位(常在皮质)	否	否	无
FN	有(AR)	1:80 000	肾囊蛋白	儿童,少年	髓质DCT	否	是	网膜、骨、小脑畸形
MCKD	有(AD)	罕见	尿调蛋白,其他	成年早期	髓质DCT	否	是	高血压
MSK	无	1:5000~1:20 000	—	30岁	髓质CD	否	否	肾结石 尿钙增多
结节性硬化	有(AD)	1:10 000	错构瘤蛋白(TSC1) 结蛋白(TSC2)	儿时	Henle袢,DCT	罕见	罕见	肾细胞癌 结节,癫痫 血管肌脂瘤 高血压
VHL综合征	有(AD)	1:40 000	VHL蛋白	20岁	皮质肾单位	罕见	罕见	肾细胞癌 嗜铬细胞瘤

AD=常染色体显性;AR=常染色体隐性;ACKD=获得性肾囊肿病;ADPKD=常染色体显性肾囊肿病;ARPKD=常染色体隐性肾囊肿病;MCKD=髓质肾囊肿病;MSK=髓质海绵肾;UTI=尿路感染;VHL=von Hippel-Lindau;—=遗传易感性不详。

常以此制定手术方案。所有病例在确诊 ADPKD 时即作脑 MRA,是物有所值的,决策分析模型证明它能使发病率和死亡率减低。还有人进一步建议:有脑动脉瘤家族史(指一至三等亲属中 2 人以上患动脉瘤)的人,每 3 年应做一次 MRA 筛查。已发现脑动脉瘤的人,应转神经外科医师考虑钳夹治疗问题。一切未经矫治的动脉瘤患者,每年应由 MRA 筛查动脉瘤增长情况。

肾补偿疗法如肾移植治疗 ADPKD,疗效至少不亚于对其他病因性 ESRD 的治疗。

咨询

由于病情表现差异很大,与此相关的发病率又常出现较迟,因此治疗性流产的考虑不是那样紧迫。但是仍应正告患者:他们的子女遗传到致病性突变的概率是 50%。ADPKD 者所生子女是否做肾超声筛查,只有对潜在心理和经济问题作过考虑后,再来决定,包括它可能带来的无助感以及医疗和人寿保险费用的增加等。

预后

约 50% ADPKD 病人在 60 岁前发展到 ESRD。高血压控制不良、诊断时年龄小、单独 *PKD-1* 或 *PKD-2* 与 *TSC-2* 突变等患者,肾病发展速度最快。所有有脑动脉瘤的 ADPKD 病人,约 5% 死于动脉瘤破裂。ADPKD 病人寿命缩短,*PKD-1* 和 *PKD-2* 突变者,平均寿命分别为 55 岁和 65 岁。

常染色体隐性多囊肾病

遗传学和发病机制

常染色体隐性多囊肾病(ARPKD)是多系统病变,特征为早期发生严重多囊肾病(PKD)以及肺衰竭和肝纤维化。与 ADPKD 不同,ARPKD 只与一个基因的异质性突变连锁,即新近克隆到的 *PKHD-1*,与大鼠致 PKD 基因是直向同源的(orthologue)(表 127-1),位于 6 号染色体,转录的 16 kb 片段为独特的Ⅰ型膜蛋白编码,该蛋白是由 4074 个氨基酸构成的。它的胞外大节段至少有 10 个免疫球蛋白样结域,在丛蛋白(plexins)和某些转录因子中亦已发现,提示在细胞黏着和增生中也有作用。两个不同研究组几乎同时公布的 *PKHD-1* 基因产物,命名各异,分别为**纤囊蛋白**(fibrocystin)和**多管蛋白**(polyductin)。信使 RNA(mRNA)剪接不一,最完整的形式预计有一胞外大氨基端,单个跨膜区,以及一个胞质内短羧基端。变型较短,没有跨膜区,说明是分泌出来的。*PKHD-1* mRNA 大多是在肾内检出的,但在胰、肺、肝等所有能在 ARPKD 中受累的脏器中也能见到。序列同源性(sequence homologies)反映受体功能,根据遗传类型和疾病表型,可能有助于远端肾小管、集合管和胆管分化。

临床表现

像 ADPKD 一样,ARPKD 的表现形式也有很大差异。虽然 ARPKD 在出生前及成年期都能由放射检查发现肾囊肿,但一般是在婴儿期以两侧腹部肿块和肾功能障碍出现的。检查可能发现肾小管功能失常的一些情况,如多尿,夜尿,血钠减低,血氯增高性代谢性酸中毒等。ESRD 亦在意料之中,但可能要历时 20 年才会出现,少数情况下甚至从未发生。羊水过少(oligohydramnios)常见,可能与宫内肾病有关,生后 1 年内夭亡的主要病因重度肺发育不良,可能亦缘于此。肝纤维化也是 ARPKD 的突出症候,常发展为门脉高压及其相关并发症食管静脉曲张出血及肝脾大。胰纤维化则很少见于临床。高血压几皆难免,可能加速肾功能的破坏。囊肿也能发生感染和破裂之类并发症,但血尿不多见。

诊断

腹部超声或 CT 扫描发现两侧多囊性肾增大及肝纤维化,即足以诊断 ARPKD。除个别同胞受累外,家族史常难以发现。少数病例为鉴别 ARPKD 与 ADPKD,需做肝活检,以证实舍此难以发现的肝纤维化。确定致病的基因缺陷,应有助于遗传咨询。

预防和治疗

像 ADPKD 一样,ARPKD 亦无特异疗法。治疗的主要目的是早期发现,处理高血压、尿路或囊肿感染以及门脉高压等并发症。矫治门脉高压并发症,可

能需做肝移植或门体分流(portosystemic shunting)。像有 ESRD 儿童一样,营养和肾性骨营养不良(renal osteodystrophy)问题也是必须关注的。

预后

ARPKD 患者生后 1 年内死亡率最高。此后约 50% ~80% 可望活到 15 岁。

获得性肾囊肿病

获得性肾囊肿病(acquired cystic kidney disease)主要是以透析维持的 ESRD 群体。无论病因、透析方式和有无肾移植功能,都是末期小肾的近端和远端肾小管扩张形成的囊肿。能鉴定到的危险因素有 ESRD 经历时间,男性,黑人,慢性低钾血症等。

临床表现

获得性肾囊肿病(ACKD)一般都无症状。偶亦可因肾脏肿大而感腹部不适和疼痛。囊肿出血比囊肿感染常见,表现为胁腹痛、贫血或血尿。最重要的并发症是囊肿恶变为肾细胞癌(RCC),常以血尿出现,ACKD 病人约比一般透析者高出 2 ~200 倍。

诊断

ACKD 的诊断相对简明,即原有慢性肾衰竭或 ESRD 病人,超声或 CT 扫描发现两侧肾囊肿。与 ADPKD 及 ARPKD 不同,肾脏一般都是增大,亦无 PKD 家族史。检查小肾的囊肿和评估恶变,都以肾 CT 或 MRI 扫描为宜。

预防和治疗

像其他 PKD 一样,目前尚无法防止肾囊肿的出现及推迟其扩张。改变透析剂量,也不能改变它的病程经过。新发或肉眼可见的血尿,应想到肾细胞癌(RCC),需做增强或不增强 CT 或 MRI 以排除之。如囊肿内发现有间隔形成、固体物质或对比增强,应疑为 RCC,并考虑肾切除术。

预后

虽然 ACKD 病人的 RCC 确诊时已发生转移的,比其他 RCC 病人要少,但 5 年死亡率却较高。可能是由于他们几乎都伴有 ESRD。无症状 ACKD 不影响生命。

髓质及其他肾囊肿病

肾髓质囊肿病(medullary cystic kidney disease)包括两种罕见但有临床意义的遗传病和一种常见但常为良性的发育异常,前者即家族性肾消耗病(familial nephronophthisis;FN)和肾髓质囊肿病(MCKD),后者即髓质海绵肾(medullary sponge kidney)(表 127-2)。现已鉴定到的 4 个基因中的一个隐性获得的突变,引起 FN。*NPHP-1* 和 *NPHP-4* 引起的是幼年型 FN,二者分别编码肾囊蛋白(nephrocystin)-1 和-4。这两种胞质蛋白相互作用,参与细胞黏着和信号转导。引起婴儿型和少年型 FN 的 *NPHP-2* 和-3 的基因产物现尚未详。FN 在儿童和青春期早期即以肾小管功能失常出现,持续发展,20 岁前即陷于 ESRD。约 20% 病例尚有眼、骨或小脑异常。MCKD 也与 FN 相似,但更罕见,成年早期出现,为常染色体显性遗传方式。引起 MCKD 的基因,至少有两个。*MCKD-1* 的基因产物现仍未详。MCKD-2 编码尿调蛋白(uromodulin),为 Henle 袢粗升支分泌的一种 85 kb 尿路蛋白。髓质海绵肾是先天获致的髓内区和乳头集合管扩张及尿钙增多。髓质海绵肾可能是静脉注射肾盂造影时意外发现的(特征为造影剂汇集于囊样扩张的集合管内),但也可能表现为血尿和反复发生肾结石。MCKD 的发生机制仍未明了。因可能伴有不同的先天性反常,故提示有一遗传素因(genetic predisposition)。

肾囊肿形成还可在两种罕见的常染色体显性遗传病中见到,即**结节性硬化**(tuberous sclerosis)和**von Hippel-Lindau(VHL)综合征**。它们都是系统性疾病,主要表现一般也不与肾囊肿病相关,因此另在他处讨论。结节性硬化时的囊肿形成,常伴有高血压,可能类似 ADPKD(有时可因 PKD 严重而陷于 ESRD),RCC 发生率增高(约 5%)。von Hippel-Lindau 综合征时的囊肿形成也能具备 ADPKD 特征,但更重要的是透明细胞性肾癌(clear RCC)发生率可达 25%。

今后展望

囊肿形成显然是一个复杂的多步过程,类似肿瘤转移,有些确是转化为肿瘤。它需要有一个引发事件(可能是在单个细胞层面上发生的),再继以一系列传播和增殖,即具有临床意义。导致囊肿形成的引发事件可以发生很多次,就 ADPKD 而言,还可发生在不同的脏器系统。因此今后应对促使囊肿和动脉瘤形成所需关键性病理或病理生理过程,以及促使囊肿和动脉瘤扩张、肝纤维化及肿瘤发生有关的信号转导过程深入研究。包括多囊蛋白 -1 和 -2,纤囊蛋白/多管蛋白和肾囊蛋白的信号系统,则是参与这些过程的关键因素,应该成为这方面研究的核心内容,它使今后药物开发更为合理,方向也更明确。

推荐阅读

Arnaout MA. Molecular genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. Annu Rev Med,2001,52:93 - 123.

有关 ADPKD 分子遗传学和发生机制的综述。

Chapman AB,Guay-Woodford LM,Grantham JJ,et al. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. Kidney Int, 2003,64:1035 - 1045.

作者等的研究证明磁共振成像(MRI)检查 ADPKD 准确可靠。

Lager DJ,Qian Q,Bengal RJ,et al. The pck rat:A new model that resembles human autosomal recessive polycystic kidey and liver disease. Kidney Int, 2001,59:126 - 136.

介绍 pck 大鼠新模型,可用于人类肝、肾多囊性疾病的研究。

Schrier RW,McFann KK,Johnson AM. Epidemiological study of kidney survival in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int, 2003,63:678 - 685.

ADPKD 的流行病学研究证明:以血管紧张素抑制酶(ACE)抑制剂控制血压,可使病变发展变慢。

Sutters M,Germino GG. Autosomal dominant polycystic kidney disease:Molecular genetics and pathophysiology. J Lab Clin Med, 2003,141:91 - 101.

有关 ADPKD 分子遗传学和病理生理的简明评述。

Ward CJ,Hogan MC,Rossetti S,et al. The gene mutated in autosomal recessive polcystic kidney disease encodes a large,receptor-like protein. Nat Genet, 2002,30:259 - 269.

引起 ARPKD 的突变基因编码的受体样大蛋白,讨论该蛋白的结构和可能的功能。

(王贤才 译;胡昌明,莫凌菲 校)

第128章
尿路畸形

Lisa M. Guay-Woodford

肾和尿路发育

人类的肾和泌尿生殖道是从3大胚胎结构发育来的,即后肾间充质(metanephric mesenchyme),中肾管即Wolff管(mesonephric duct,Wolffian duct),泄殖腔(cloaca)(图128-1)。胚胎4~5周时,输尿管芽以中肾管憩室出现。输尿管芽分支并与后肾间充质相互作用,诱导肾的发育,后肾上皮则转化为肾小球和近端肾小管。输尿管芽的分支生成集合管、肾盂、输尿管和膀胱三角。胚胎34周完成肾的发生。

在肾开始发生的同时,尿直肠褶也把泄殖腔分为尿生殖窦和未来的直肠。中肾管开口进人膀胱,成为三角区膀胱输尿管开口。胚胎5~6周,第二生殖管即副中肾管(Muller管)出现,走向与中肾平行。以后男性的Muller管退化,中肾管则发育为附睾、输精管、精囊和射精管。女性的Wolff管(中肾管)退化,而以Muller管(副中肾管)发育为输尿管阴道原基,连同尿生殖窦最终生成子宫、输卵管和阴道近端。尿囊(allantois)残余形成脐尿管(urachus),为膀胱与脐相连的纤维条索。

肾和尿路发育异常相对常见,约见于10%新生儿,在所有先天性畸形中,几占1/3。有些既无症状,亦无何影响,但也有很多畸形是婴儿夭亡和较大儿童与成人的重要发病原因(包括向肾衰竭的发展)。

肾实质畸形

先天性肾发育缺陷,可使一肾缺失或肾大小、结构、位置失常。肾外形不规整,可能由于胚胎分叶持续存在,或脾对左肾中极的压迫("驼峰")。但这两种形态异常都不会造成肾功能障碍。

肾发育不全

肾发育不全(renal agenesis)指肾发生(nephrogenesis)的完全停顿。一侧肾发育不全可以是孤立的异常,也可能是某一综合征(如Turner综合征)的内容之一。作为孤立性病变,一肾完全缺失大约每500~1000人中可有1例。男子发生较多,两肾中又以左肾缺失稍多。他们中间,约半数患者还有同侧输尿管缺失和半三角区(hemitrigone)畸形。剩下的肾常因代偿性肥大而增大,但也可能异位(ectopic)或旋转不良(malrotated)。约30%病例有对侧膀胱输尿管反流(vesicoureleral reflux,VUR)。

肾发育不全常伴有生殖畸形,提示它是一种发育场地的缺陷。女性可因Muller管发育不良而使同侧输卵管缺失,并有子宫与阴道畸形,男性则常有Wolff管衍生组织如输精管和精囊的缺失。其他可能伴随的畸形还有心血管畸形、椎骨缺损、肛门闭锁等。

两侧肾发育不全与"Potter表型"有关,包括肺发育不良、典型面容和脊柱、肢体畸形等。患儿出生时即因肺发育不全深重而难成活。

家族性一侧和两侧肾发育不全、肾发育异常(renal dysplasia)和先天性肾盂积水(hydronephrosis)联合出现,是一种外显度不一的常染色体显性遗传病,即遗传性肾发育障碍(HRA)综合征(hereditary renal adysplasia syndrome)。

肾发育不良

肾发育不良(renal hypoplasia)指肾体积小,但肾实质外观仍属正常的情况。真正的发育不良是由于出生后肾单位生长障碍所致。**肾单位稀缺性肥大**

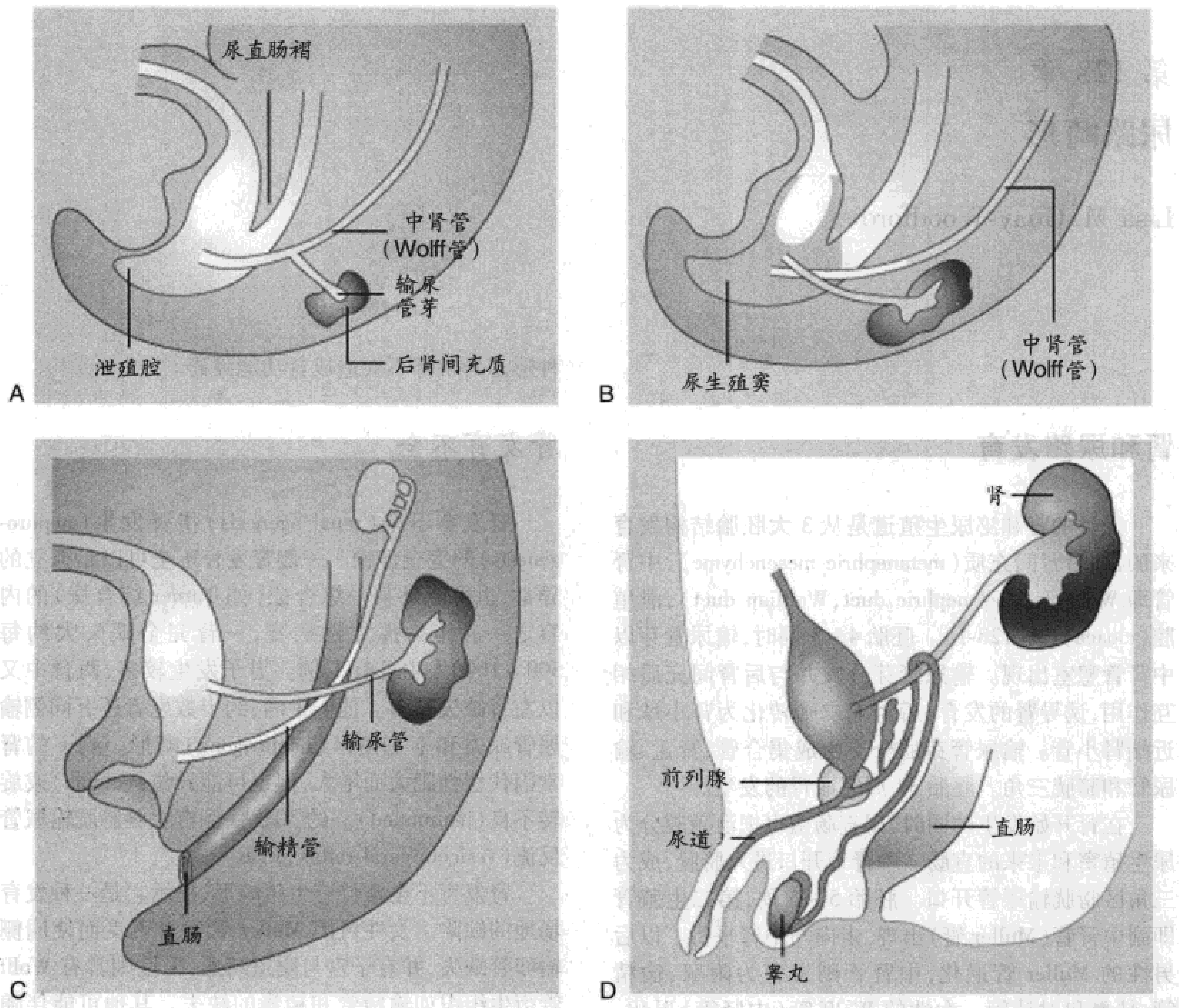


图128-1 尿路发育的重要环节。胚胎第4周,输尿管芽从Wolff管出现(A)。输尿管芽分支并与后肾间充质相互作用,诱导肾的发生。与此同时,泄殖腔也由尿直肠褶分为尿生殖窦与未来直肠(B)。男胚8周,Wolff管开始生成附睾、精囊和输精管尾端部分(C)。胚胎9周时,胎儿脊柱轴向生长,促使发育中肾从盆腔上移至最终腰部。外生殖器发育在胚胎第8~16周,睾丸下降则从胚胎第7月开始(D)。

(oligomeganephronia)是一种两侧肾发育不良,肾单位数大为减少,但肾小球和肾小管都呈肥大性改变。这是一种散发的孤立性发育缺陷,须与获得性肾萎缩和肾消耗病-髓质囊肿病综合征(nephronophthisis-medullary cystic disease complex)鉴别。患者肾功能缓渐下降,约于20~30岁时发展到末期肾衰竭。

肾发育异常

肾发育异常(renal dysplasia)是指无论肾脏大小,由于后肾分化失常引起的畸形和肾单位分化不全。肾小而发育异常,一般是指发育障碍(成形不全)(aplastic)。肾大而发育异常多为囊肿性,最常见的就是**多囊性发育异常**(multicystic dysplasia)。

一侧肾发育异常可无症状直至成年。发育障碍的小肾和多囊性发育异常的大肾都无功能,可由影像检查而与肾发育不全作出鉴别。同侧输尿管一般是闭锁的。对侧畸形如梗阻、VUR等皆甚常见。一侧多囊肾经过一定时间的退化,常能消失。还已注意到,一侧肾发育不良和多囊性发育异常可能是HRA综合征的表现。

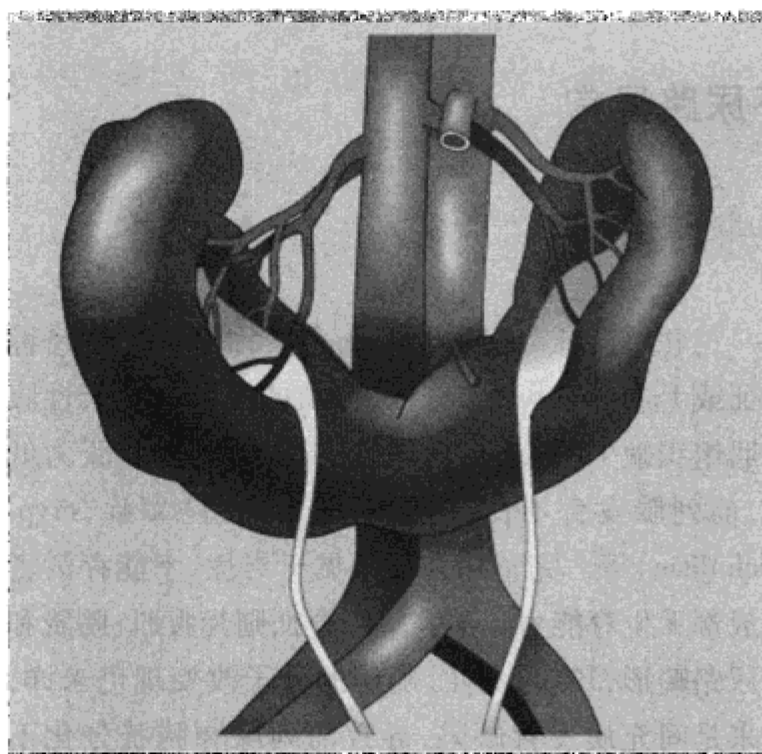


图 128-2 马蹄肾。

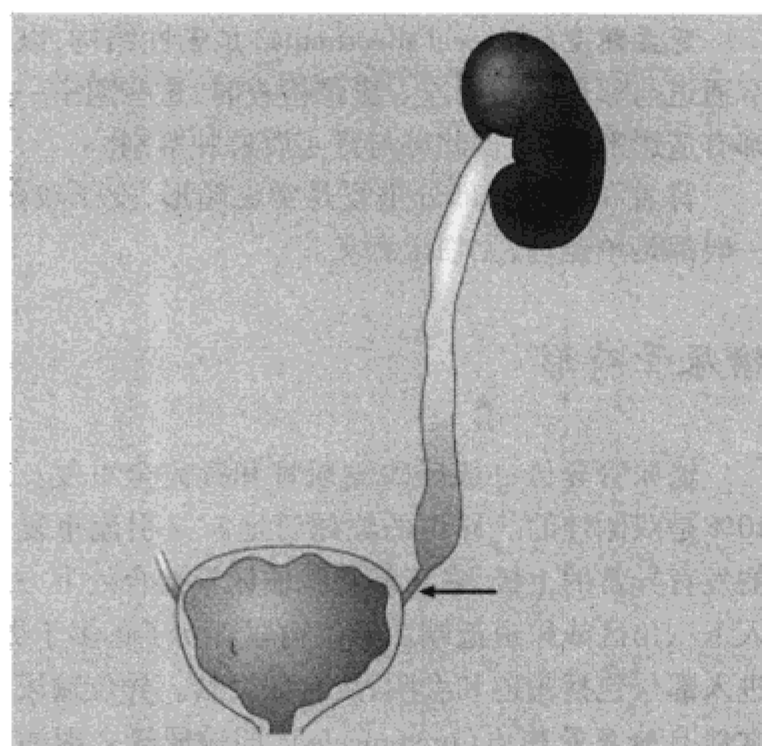


图 128-4 巨输尿管及蠕动缺失节段(箭头)。

肾和输尿管畸形

肾转位不良和异位

胚胎时后肾发育是从尾端开始的。胎生9周时,肾已升至正常水平(L1~L3),肾盂亦已旋转90度而趋向中线。上行和旋转障碍都是常见畸形。两侧肾异位(ectopia)常伴有肾融合(fusion)。最常见的肾融合性畸形即马蹄肾(horseshoe kidney),每400名新生儿中约有1例,男多于女(2:1)。正常肾上行受制于肠系膜下动脉根部(图128-2)。还可能发生交叉性肾异位,有时还伴有肾融合。肾数量增多也是异位性的,位置不一。约1/3肾异位病人是没有症状的,但与此相关的肾盂转位不良,则可使肾盂积水感染和结石风险增加。

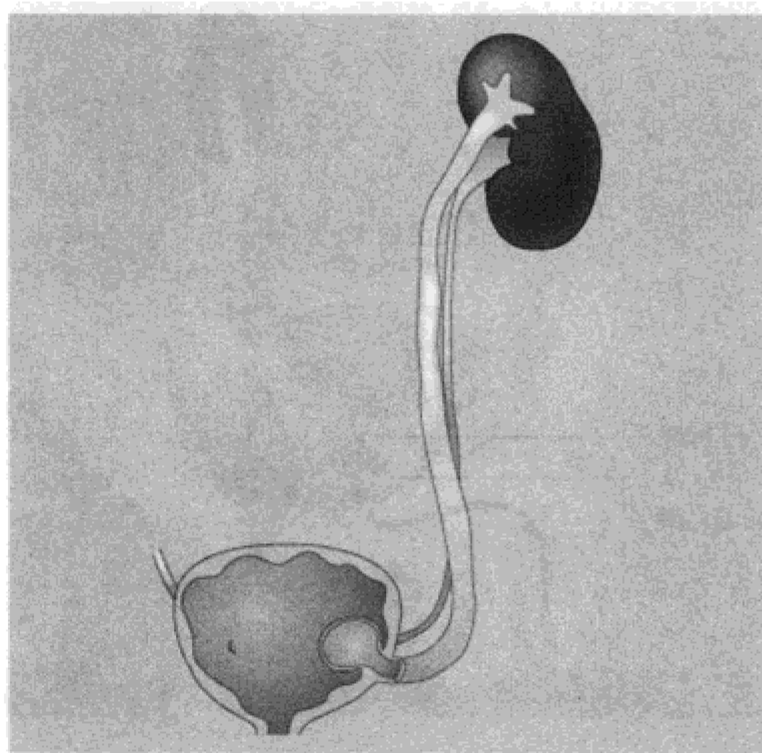


图 128-3 异位输尿管合并输尿管膨出。

肾盂输尿管畸形

输尿管肾盂接合处(ureteropelvic junction,UPJ)梗阻使尿液不能由肾盂进入输尿管。这是儿童最常见的尿路畸形之一,也是胎肾集合系统扩张的最常见原因。先天性UPJ梗阻时,对侧尿路常有畸形,包括肾发育不全、肾发育异常、多囊性发育异常、UPJ梗阻、VUR等。成人亦可由于外部压迫、扭结(kinking)或输尿管近端狭窄而发生UPJ梗阻。如伴有功能障碍、肾盂肾炎、结石或疼痛,即应手术。

肾盏积水(hydrocalyx or hydrocalycosis[①])指肾大盏扩张,见于内部梗阻时,如漏斗部狭窄,或为肾盂外部受压所致,如血管或肾盂旁囊肿的压迫。但**巨型肾盏**(megacalycosis)是指发育异常的非梗阻性损害,主要见于男子,肾盏扩张,数量亦常增多。伴随的肾髓

①原书为"hydrocalcosis",似不通用,疑误。

——译者

质发育不良，可致乳头畸形。

肾盂憩室（calyceal diverticula）是囊性结构，以一窄通道与邻近小盏相连。影像检查时，这些憩室一般都有造影剂进入，据此可与肾实质囊肿鉴别。

肾盂和输尿管部分重复是常见畸形，女子较多，一般都是单侧性，无临床意义。

输尿管畸形

输尿管异位一般反映输尿管和肾完全重复。约10%是双侧性的。异位的输尿管通常是引流重复肾的发育异常的上极，在正常膀胱输尿管接合处下方进入下三角区或尿道近端。异位输尿管女子远多于男，进入部位包括阴道和女阴，故有尿失禁。异位输尿管常伴有**输尿管膨出**（ureterocele），即输尿管末端的囊状扩张（图128-3）。儿童可因输尿管异位而发生尿路感染和膀胱颈甚至对侧输尿管梗阻。成人则常以感染和输尿管结石出现。

巨输尿管（megaureter）即肉眼可见的输尿管扩张，病因甚多，如输尿管内部结石所致梗阻，膀胱出口梗阻，VUR，输尿管远端外部受压等。**原发性巨输尿管**则是输尿管远端蠕动缺失节段所致功能性梗阻引起的（图128-4）。

膀胱输尿管反流

正常尿路中，膀胱输尿管接合处的瓣膜机制，可以防止尿液由膀胱向输尿管反流。瓣膜功能是由几项重要因素保障的，包括输尿管在壁内穿行的长度，输尿管在膀胱的开口位置，膀胱壁肌肉结构的完好性等。原发性VUR是膀胱输尿管接合处功能失常所致，即在黏膜下穿行的节段短和开口位置偏后所致。所幸输尿管壁内穿行段可随年龄增长而延长，因此原发性VUR常渐减轻以至消失。遗传因素对原发性VUR的发生似亦有关，因为在先证者（index case）的直系亲属中，VUR发生率增长30～50倍。下尿路梗阻性发育不良如三联综合征和后尿道瓣等。

无论原发和继发性VUR，都可因肾内反流导致**反流性肾病**（reflux nephropathy），它是小管间质性损害，伴有肾极的宏观瘢痕化。还可发生相当于局灶性和节段性肾小球硬化的肾小球损害，引起蛋白尿、高血压和进行性肾功能丧失。

下尿路异常

三联综合征

三联综合征（triad syndrome）又称Prune Belly综合征或Eagle-Barrett综合征，涉及的畸形有先天性腹壁肌组织缺失（缺乏），输尿管宏观扩张，膀胱张力低下，前列腺发育不良，两侧睾丸未降（隐睾症，cryptorchidism）等。完整综合征只见于男性，幸能存活者一般都无生育能力。不完整综合征则为腹肌、膀胱和上尿路畸形，3%为女性，确切的分子改变现仍未详，看来是间充质发育缺陷，导致前列腺和膀胱分化不良，输尿管平滑肌发育不全致使输尿管蠕动缺失，以及不同程度的肾发育异常。3/4病例还伴有心肺、胃肠和骨畸形。生后初期预后，决定于外生殖泌尿系统畸形的轻重。远期预后则决定于肾发育异常程度和尿动力学处置（urodynamic management）是否成功。

膀胱异常

膀胱外翻（bladder exstrophy）是中线闭合缺陷所

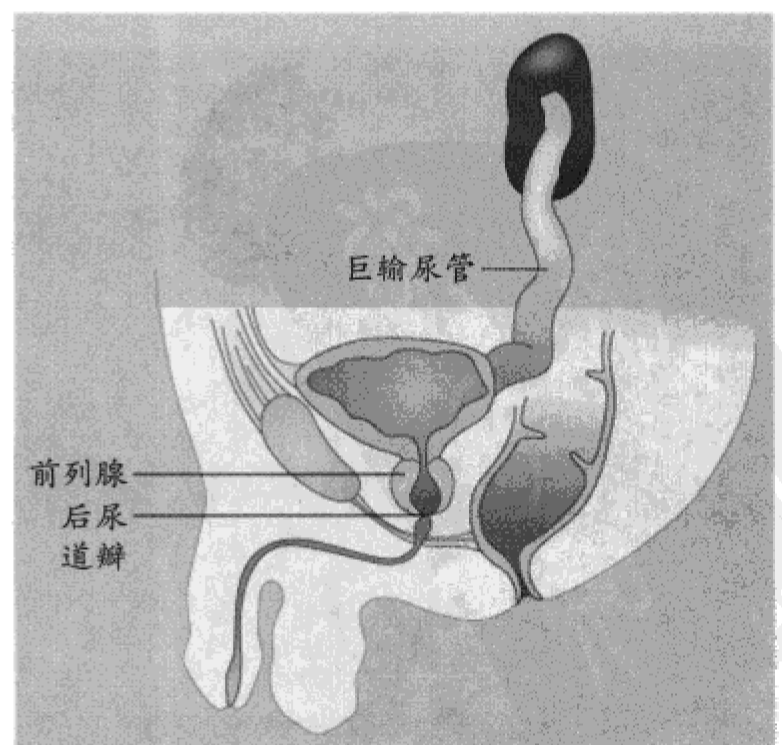


图128-5 后尿道瓣所致膀胱出口梗阻。

致,涉及前下腹壁、膀胱和外生殖器。据信是泄殖腔膜分化的原发性缺陷引起的,但确切分子机制现仍未详。严重病例膀胱外翻尚伴有肛门和直肠闭锁。其他先天性畸形亦罕有之。临床资料显示:膀胱重建成功与肾功能长期保存有相关性。

成人的**神经源性膀胱**(neuropathic bladder)病因甚多,如中000枢神经系统损伤,卒中,Parkinson病等疾病;脊髓损伤或多发性硬化;末梢神经损伤(外伤或手术)等。儿童发生神经源性膀胱功能失常的最常见原因是脊髓脊膜膨出(myelomeningocele)(脊柱裂,spina bifida)。其他形式的脊髓发育异常如脊神经管闭合不全(spinal dysraphism)(隐性脊柱裂)、骶骨发育不全等,都较少见。

后尿道瓣

男婴发生膀胱出路受阻引起两侧巨输尿管和肾盂积水的最常见原因是后尿道瓣(posterior urethra valves)。但在所有肾积水婴儿中后尿道瓣(PUV)只占10%。尿道梗阻是由于紧靠精阜(verumontanum)远端的后尿道内黏膜褶再吸收缺陷。故尿道近端扩张,膀胱壁肥大、小梁形成(trabeculation),伴发VUR,并有不同程度的肾发育不良(图128-5)。病人存活率和远期肾转归,皆决定于伴随的肾发育异常程度。

推荐阅读

Bauer SB. Anomalies of the upper urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2002, pp 1885 - 1924.

名著《康氏泌尿病学》中有关上尿路畸形的论述。

Neid GH. Congenital abnormalities of the renal tract. In Johnson KJ, Feehally J (eds). Comprehensive Clinical Nephrology. London: Harcourt Publishers, 2000, pp 9.55.1 - 9.55.16.

有关先天性尿路畸形及相关发育缺陷的重要论述。

Park LM. Normal and anomalous development of the urogenital system. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2002, pp 1737 - 1764.

名著《康氏泌尿病学》中有关泌尿生殖系统发育的精彩论述。

Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. Kidney Int, 2000, 58: 500 - 512.

有关人类肾脏和尿路畸形的分子和遗传机制的优秀评述。

(王贤才 译;胡昌明,莫凌菲 校)



第 129 章
良性前列腺增生和前列腺炎

Michael J. Barry
Mary McNaughton Collins

前列腺(prostate gland)是男子生殖系统最大的辅助腺,在膀胱下方,包围尿道前列腺部(prostatic urethra)。在上方,前列腺基底与膀胱颈接续;在下方,前列腺尖进入尿生殖膈。尿道前列腺部在精阜(verumontanum)即二射精管连接处形成角度。青年男子的前列腺约重 20 克。随着年龄的增长,前列腺渐增大,出现典型的分区解剖特征(图 129-1)。腺泡通过前列腺管与尿道相通,精液量中约 20% 来自前列腺。前列腺液中枸橼酸、锌和多胺(polyamines)含量甚丰,但它们在生殖中起何作用,所知仍少。

良性前列腺增生

定义

良性前列腺增生(Benign prostatic hyperplasia, BDH)组织学上是指上皮和基质细胞都增生,始发于尿道周区。随着年龄的老化,长出多个增生性小结节,相互融合,正常组织受压被推向外,由于外有真性前列腺囊,因而形成外科包囊限制腺瘤扩张的局面。

流行病学

前列腺增生通常于年届 30 岁时开始,到 80 岁时,85% 男子都有 BPH。尸检中各年龄段的 BPH 发病率,各种族男子情况都很相似。衰老和睾丸功能是主要危险因素。一级亲属中 65 岁前出现 BPH 症候,也是一项危险因素。由于尚无一项工作定义被公认,因此临床征象的流行情况也难肯定。不过就美国而言,40 ~ 70 岁男子中约 1/3 有中至重度下尿路症状,其中大部分都是 BPH 造成的。

病理

睾酮(testosterone)由 5α - 还原酶转化为二氢睾酮(dihydrosterone, DHT),这是前列腺内主要的雄性素。青春期前去势(castration)和 5α - 还原酶缺乏的男子,不会发生 BPH。虽然前列腺内以 Ⅱ 型同工酶为主,但其他各处都以 Ⅰ 型同工酶为主。一系列肽生长激素和 DHT 介导基质 - 上皮相互作用,使细胞增生与凋亡(apoptosis)失去平衡,导致 BPH。有关机制仍未尽悉。

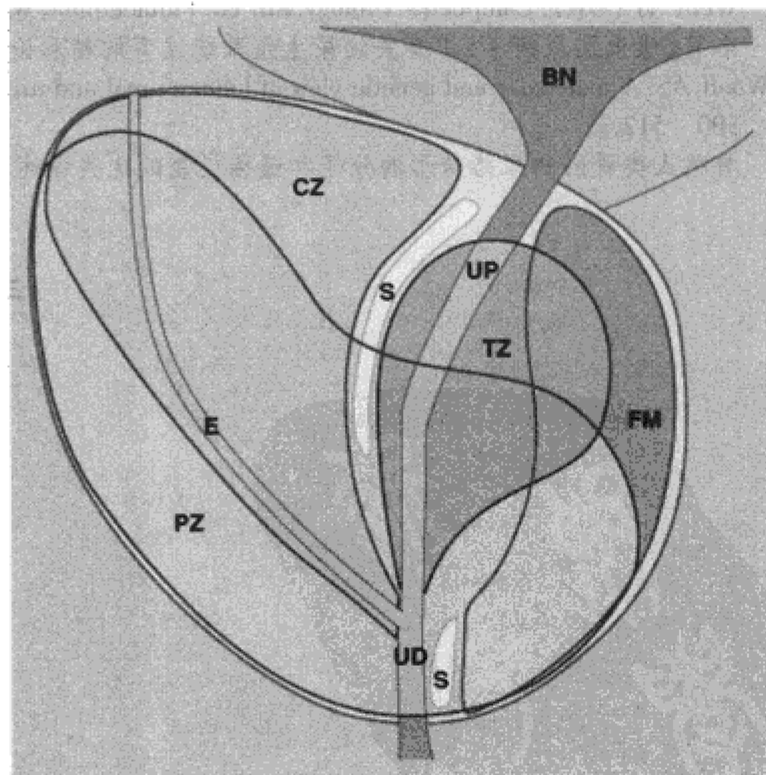


图 129-1 尿道前列腺部远端(UD)、近端(UP)和射精管矢状面图解,显示它们与前内侧面非腺体组织(膀胱颈〈BN〉,前纤维肌肉基质〈FM〉,前列腺前括约肌〈S〉,远端横纹肌括约肌〈S〉)的关系。注意这些结构与腺体、中心区(CZ)、外周区(PZ)和过渡区(TZ)的三维关系。(由 McNeal J. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol, 1988, 12:619 - 633. 惠允引用。)

	无	5次中不到1次	不到半数	大约半数	超过一半	几乎都是这样
1.在过去约1月内，你有几次在排尿结束后仍感膀胱尚未排空?	0☐	1☐	2☐	3☐	4☐	5☐
2.在过去约1月内，你有几次在排尿结束后不到2小时又要排尿?	0☐	1☐	2☐	3☐	4☐	5☐
3.在过去约1月内，你有几次在排尿时发现排尿数度中断又再开始?	0☐	1☐	2☐	3☐	4☐	5☐
4.在过去约1月内，你有几次发现很难推迟排尿?	0☐	1☐	2☐	3☐	4☐	5☐
5.在过去约1月内，你有几次发现尿流无力?	0☐	1☐	2☐	3☐	4☐	5☐
6.在过去约1月内，你有几次要用力才能使排尿开始?	0☐	1☐	2☐	3☐	4☐	5☐

7.上月你从上床睡觉到早晨起床一般要起床小便几次?

0☐ 无	1☐ 1次	2☐ 2次	3☐ 3次	4☐ 4次	5☐ 5次以上

IPSS总分＝问题1~7分数之和＝______

排尿症状对生活质量的影响

如果带着现在的排尿症状度过余生，你会感觉怎样?

高兴	满意	大致满意	混合性:满意与不满意程度相等	基本不满意	不幸福	可怕
0☐	1☐	2☐	3☐	4☐	5☐	6☐

图 129-2 国际前列腺症状评分(IPSS)。有关症状的7个问题最初是美国泌尿学会提出的症状指数,用作症状评估的尺度。有关症状的第8个问题单另计分。(由 Barry MJ, Powler FJ, Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol, 1992, 148: 1459.)

BPH的遗传学情况现亦未详。可能为常染色体显性遗传,但也只见于不到10%的病例。

临床表现

BPH是以令人不适的下尿路症状出现的。传统的排尿症状如排尿踌躇(hesitancy),费力,排空不尽感,尿流无力而中断,尿后滴沥等,都被认为是膀胱出口机械性梗阻所致。充盈症状如尿频、夜尿、尿急和尿失禁等,则被认为是继发性逼肌收缩未被抑制所致。但从症状轻重、前列腺大小、梗阻程度和逼肌失稳等相关性不大看来,症状发生机制应该是更复杂

的。国际前列腺症状评分法（IPSS）用 7 个问题来对 BPH 的下尿路重要症状作出定量评估（图 129-2）。

BPH 所致膀胱出口梗阻，有静态和动态之分。静态成分即前列腺增大所致，动态成分是前列腺内肾上腺素能张力增加所致（前列腺内主要是 α_2 - 肾上腺受体）。

在梗阻情况下，逼肌压力增加，可致逼肌肥大，最终导致纤维化。BPH 并发症包括急性尿潴留，它可能是前列腺梗死引起的。排尿后残留尿量也许会使尿路感染和结石风险增加。长期梗阻可能发生输尿管积水（hydroureter）和肾盂积水（hydronephrosis），最终导致肾衰竭。BPH 病人也可能发生血尿，因为在前列腺肥大时，静脉常被牵拉，但还应考虑其他病因，特别是癌症问题。

诊断

以下尿路症状前来就诊的老年男子，一般都能就显症性 BPH 作出工作性诊断（working diagnosis）。这些症状应以 IPSS 进行量化（图 129-2）。0 ~ 7 分为轻度症状，8 ~ 19 分为中度症状，20 ~ 35 分为重度症状。还要注意病人的反应类型。如以尿频和夜尿为主要症状，请病人记录几天排尿次数和每次尿量，可能很有帮助。如记录证实只是夜间多尿，高度提示还应从 BPH 以外寻找病因。BPH 男子的排尿和充盈症状一般是对等的，并随年龄而缓渐增加。如发病迅速，50 岁前出现症状，或只有充盈而无排出症状，应视为红牌警告，提示另有病因。要全面了解病人服药情况，因为很多药物特别是非处方药中，都可以其拟交感和抗胆碱能作用影响尿路。

虽然老年男子的下尿路症状常为 PBH 所致，但鉴别诊断仍应包括可致尿频和夜尿的系统性疾病如糖尿病和血钙增高；尿道狭窄所致膀胱出口受阻；以及累及膀胱的神经性疾病等。根据一般服药史和症状表现方式，应能提示系统性疾病的线索。尿道狭窄病人常有生殖泌尿道器械操作史或性传播疾病史。有过卒中、Parkinson 病和糖尿病性神经病史的病人，应想到原发性膀胱问题。

体检应做直肠指诊（digital rectal examination，DRE）；神经系统检查要重点关注末梢神经病即鞍区麻痹的证据（S2 ~ S4 供应膀胱），因其可能提示膀胱神经性病变。直肠指诊应注意前列腺大小和质地。典型 BPH 时，前列腺对称性增大，质硬如鼻尖。如不对称或有小结，即提示前列腺癌，但前列腺触诊正常的情况下，也可能为癌。临床医师对前列腺大小的估计常失之偏低，故如检查时感觉增大，一般就是增大。

检尿注意有无脓尿和血尿。备选检查项目有肌酐测定，尿流速率，前列腺特异性抗原（PSA）水平等。高峰尿流量常在泌尿科医师门诊测定，但如排出尿量少（<150 mL）测定即不可靠。高峰流量 <10 mL/s，更多提示出口梗阻，而流量 >15 mL/s，提示意义即较小。遗憾的是：虽有梗阻但膀胱收缩有力，流量亦可甚佳，而无梗阻者亦可因膀胱收缩无力而使流量不佳。

PSA 检查用于前列腺癌的早期诊断，但在这种情况下，PSA 的特异性也相对较差。加之随机试验中，PSA 虽能早期发现前列腺癌，却并未使前列腺癌的死亡率减低。如开出 PSA 医嘱，测得结果 >4 ng/mL，一般即应做超声导向下前列腺活检。虽然 PSA >10 ng/mL 的男子，约 50% 活检时发现有前列腺癌，但测得水平为 4.1 ~ 10.0 ng/mL 时，有癌的只有约 25%。因此大多数权威专家对预期寿命已不到 10 年，或共患病率（comorbidity）一般的 75 岁以后男子，在未触及前列腺癌情况下的早期发现意义持怀疑态度。很多以 PBH 出现的男子，年龄比这还大。但是由于医学法律方面的原因，对任何以下尿路症状出现的老年男子，明智的作法仍应是认真讨论潜含前列腺癌的可能。测定 PSA，也许能对前列腺大小起到提示作用，有助于分析今后发展到应手术或发生急性尿潴留的风险，测定值愈高，风险也愈大。

诊断膀胱出口梗阻的“金标准”是证实膀胱压力相对于尿流量而言的增高。但压力 - 流量检查用于有下尿路症状的男子意义如何，仍有争议。对那些临床表现不典型，或患有能使原发性膀胱问题风险增加的病变，以及介入性治疗未能收效的病例，应做这类检查。由于压力 - 流量检查能提示介入性治疗的功效（虽不完全），因此有些专家对药物治疗无效的病例，也考虑做此检查。

预防和治疗

目前对 BPH 尚未证实有何有效预防方法。

IPSS 积分在轻度范围的男子，很少会困扰到必须求治的地步。同样，单是前列腺增大，也不是治疗的指征。中至重度症状的人，是否需予治疗，决定关键是症状对病人困扰的程度。可由最近一次 IPSS 问卷（图 129-2）答案进入这样的讨论。

对困扰不大的人，采取“观察等待”的对策即很适宜。但应定时对病人情况作出评估。注意避免药物的不良效应也是明智之举。

药物治疗

已有一些症状的男子,开始大多选用药物治疗。α_1-肾上腺素能阻滞剂和5α-还原酶抑制剂非那雄胺(finasteride),都是现有可供选择的药物。α-阻滞剂作用于BPH的动力成分,可使症状减轻,已为多项长达4年的临床试验所证实。[1] α-阻滞剂的作用是独立的,与前列腺大小无关。一般应逐渐增量至达最佳临床效果,除非已因副作用而受限。多沙唑嗪(doxazosin)和特拉唑嗪(terazosin)治疗BPH和高血压都有效,但α-阻滞剂单药治疗,已不认为是高血压的最佳疗法。α-阻滞剂在减少急性尿潴留和4年中发展至应手术的风险上,作用不明显。[2]

非那雄胺和度他雄胺(dutasteride)是现有5α-还原酶抑制剂(表129-1)。它们通过Ⅱ型同工酶(非那雄胺)或两型同工酶(度他雄胺)阻断睾酮转化为DHT。治疗1年,二者皆可使前列腺缩小15%~20%。[3,4]非那雄胺和度他雄胺在为期2~4年试验中,在减少尿路症状方面,都胜于安慰剂,但症状减轻程度逊于α-阻滞剂对前列腺较大的病人,这些药物还能使发展至须手术和急性尿潴留的速度减慢。[5,6]可以PSA水平来评估非那雄胺的预防功效。4年中防止急性尿潴留发作或手术而"需治疗次数",PSA水平<1.4 ng/mL的男子约为30次;PSA水平1.4~3.2 ng/mL的男子约20次;PSA水平>3.2 ng/mL的男子约为10次。

非那雄胺和他度雄胺的主要副作用是约5%男子发生性或射精功能失常。虽然它们似不干扰前列腺癌的检出,[7]但对PSA水平必须另做评估。最简单的方法就是将PSA测定值增加1倍,再依一般方式分析。

由于α-阻滞剂与5α-还原酶抑制剂作用机制不同,因此联合治疗也很诱人。但据历时1年的试验,非那雄胺并未使α-阻滞剂收到更多症状治疗效益。[8]以PBH症状出现的男子,药物疗法应首先选用α-阻滞剂。已能触及前列腺肥大或PSA水平较高的男子,则可加用非那雄胺或度他雄胺,以增加预防功效。

表129-1

良性前列腺增生所致下尿路症状的药物治疗

药物	片(胶囊)(mg)	建议用药方法
α-阻滞剂		
阿夫唑嗪*	2.5	2.5 mg tid
阿夫唑嗪 XL*	10	10 mg qd
多沙唑嗪	1,2,4,8	1,2,4,8 mg qd
多沙唑嗪胃肠治疗系统(GITS)*	4,8,	
坦洛新	0.4	0.4,0.8 mg qd
特拉唑嗪	1,2,5,10	1,2,5,10 mg qd
5α-还原酶抑制剂		
非那雄胺	5	5 mg qd
度他雄胺	0.5	0.5 mg qd

*截止本书出版时,此药尚未获美国食品药品管理局(FDA)批准应用。

手术

经尿道前列腺手术切除术(transurethral prostatectomy,TURP)仍被认为是治疗BPH的"金标准",在减轻症状方面,收效远高于药物疗法。TURP一般需短期住院,最初要用留置导尿管(indwelling catheter)。据一项对TURP和观察等待疗法进行比较的随机试验,发现无论在缓解症状还是减少PBH并发症上,手术都明显为优。[9]不仅如此,在发生性功能障碍和尿失禁方面,TURP也未增多。常规TURP是以金属丝电极(wire electrode)切除造成梗阻的组织。更新的技术是以滚动电极或激光能使前列腺组织蒸发。这些操作似会发生短暂出血,但其长期疗效如何,尚未明确。

其他疗法

现已提出介入性很小无需住院的缓解症状的治疗技术。经尿道微波热疗(TUMT)即以微波天线对前列腺组织加热、凝固(尿道以冷却套管〈cooling jacket〉保护)。经尿道针刺消融(TUNA)是以射频针头直接进入前列腺,产热凝固。这些疗法的治疗机制现仍未详。但它们的初期症状缓解作用,似在药物疗法和TURP之间。长期疗效如何,现亦未详。

预后

今后药物治疗的发展方向,是开发双重Ⅰ、Ⅱ型5α-还原酶抑制剂,使BHP水平比应用非那雄胺时进一步减低。α-阻滞剂与非那雄胺合用从长期来说能否使疗效更为提高,也正试验观察中。介人程度更低的新手术法也在寻求中,目的是使TURP症状缓解更为持久,并因药物治疗的简便易行和副作用极少而相得益彰。

前列腺炎

定义

按病因对前列腺炎（prostatitis）所作的传统分类，实际上从未得到确切证实。美国卫生研究院（NIH）新提出的慢性前列腺炎分类体系，引用“慢性盆腔疼痛综合征”（chronic pelvic pain syndrome）这样的术语，意在强调慢性非细菌性前列腺炎与前列腺痛（prostatodynia）是否与前列腺有关，仍未肯定。

流行病学

美国每年因前列腺炎而在门诊求治的病人约200万。组织学检出率则相差悬殊，从6%～98%不等。现有前列腺炎样症状或以前医生作过前列腺炎诊断的人约10%。

病理

约5%～10%病例是Ⅰ型（急性细菌性）和Ⅱ型（慢性细菌性）前列腺炎。像尿路感染一样，80%感染都是大肠杆菌所致；10%～15%为铜绿假单胞菌、沙雷菌、克雷伯菌和变形杆菌；还有5%～10%为肠球菌。

其余（>90%）前列腺炎病例都是Ⅲ型（慢性非细菌性/慢性盆腔疼痛综合征）前列腺炎，但此型的发生机制现仍未详。根据前列腺挤出液和按摩后尿液中有无白细胞，还可再分为炎症性（ⅢA）非炎症性（ⅢB）两个亚型。

理论上ⅢA型（炎症性慢性非细菌性）前列腺病的病因包括感染性病原如人型支原体（*Mycoplasma hominis*）、解脲脲原体（*Ureaplasma urealyticum*）、阴道毛滴虫（*Trichomonas vaginalis*）、沙眼衣原体（*Chlamydia trachomatis*）、病毒、厌氧菌、凝固酶阴性葡萄球菌等；促炎性细胞因子；自身免疫机制；化学刺激等。ⅢA型前列腺炎的炎症发生机制，主要是考虑前列腺内尿液反流。ⅢB型（非炎症性慢性非细菌性前列腺病）估计是膀胱颈和尿道前列腺部肌张力增加所致，或为盆底的张力性肌痛。也可能与精神因素有关。

临床表现

Ⅰ型前列腺炎的特征是急性起病，表现为发热、发冷、周身违和，下背或会阴痛，并有排尿症状，主要如尿痛、尿频和尿急等。临床表现常甚激烈，患者可有中毒症状。直肠指诊（DRE）前列腺触痛常极明显。

Ⅱ型前列腺炎一般见于年龄较大的男子，伴有复发性尿路感染。临床表现虽不很激烈，但也有类似的下尿路症状、盆腔疼痛和性功能障碍。DRE时前列腺正常、肿胀、质硬或压痛不一。

表 129-2

前列腺炎的分类和定义

传统分类		美国糖尿病及消化与肾病研究所分类	
分类	定义	分类	定义
急性细菌性前列腺炎	前列腺液脓性，并有细菌发现，有传染病的系统症状（发热，发冷，肌痛等）	Ⅰ型（急性细菌性前列腺炎）	前列腺急性感染
慢性细菌性前列腺炎	前列腺液检出相当数量细菌，但无尿路感染及明显系统症状（如急性细菌性前列腺炎）	Ⅱ型（慢性细菌性前列腺炎）	前列腺复发性感染
		Ⅲ型（慢性非细菌性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征）	未发现感染
非细菌性前列腺炎	前列腺液中未发现著量细菌，但镜检符合化脓性改变	ⅢA型（炎症性慢性盆腔疼痛综合征）	前列腺浆液、挤压液或按摩后尿液中有白细胞
前列腺痛	前列腺液未发现著量细胞及化脓性改变，但患者持续存在尿急、尿痛、尿流无力和前列腺不适	ⅢB型（非炎症性慢性盆腔疼痛综合征）	前列腺浆液、挤压液或按摩后尿液中无白细胞
		Ⅳ型（无症状炎症性前列腺病）	无主观症状，检查其他病时，由前列腺活检或由前列腺挤压分泌物或精液中发现白细胞而获悉

Ⅲ型前列腺炎表现为盆腔痛,常伴有下尿路症状及射精时或射精后疼痛。DRE所见不一。

Ⅳ型前列腺炎按定义是无症状的。

由于慢性前列腺炎的特征是起伏不定的症状群,为此已提出一套可供自用的简明指标(NIH慢性前列腺炎症状指标),进行量化。

诊断

虽然急性前列腺炎的诊断是相对简捷明了的,慢性前列腺炎的诊断则较棘手。临床表现可与BPH重合,因此老人的慢性前列腺炎可能误作BPH。又因前列腺炎也可使PSA水平增高,因此可能造成不必要的前列腺活检,以致发现无临床意义的前列腺癌。除BPH和前列腺癌外,慢性前列腺炎的鉴别诊断还包括性传播疾病,尿道炎,附睾炎,睾丸炎,尿道狭窄,尿路感染,肾结石,膀胱癌,阴部动脉供血不足(pudendal artery insufficiency),括约肌协同障碍(sphincter dyssynergy),神经源性膀胱,抑郁症等。

Ⅰ型前列腺炎的诊断主要根据临床表现和尿培养阳性。前列腺按摩不再推荐,因有可能造成菌血症。

Ⅱ型和Ⅲ型前列腺炎传统上是以4杯试验诊断。这种分段定量培养,即对初尿、中尿、按摩后前列腺挤压分泌液和按摩后尿的培养。简化两杯试验是对前列腺按摩前后尿液进行的培养和镜检,此法检查更为简便,操作要领则均相似。

Ⅳ型前列腺炎一般是在前列腺活检或检查不育时由前列腺液中发现白细胞而获悉的。

预防和治疗

各型前列腺炎皆无任何预防对策得到证实。

Ⅰ型前列腺炎治疗较易。正常情况下很难进入前列腺液的抗菌药此时亦能大有作为,也许是剧烈炎症有助于药物的透入。根据培养结果,选择适当抗菌药。病情较重者,须由胃肠道外注射抗生素,但对门诊病人,口服氟喹酮类(fluoroquinolones)或复方新诺明(TMP-SMZ)即足收效。一般建议治疗4周。

Ⅱ型前列腺炎治疗较难,因为前列腺液以慢性炎症而变碱性,可使抗生素透入减少。氟喹酮和TMP-SMZ都能透入前列腺,而青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类和呋喃妥因则非如此。建议疗程自1~3个月不等。加用α-阻滞剂能改善症状,减少复发。

Ⅲ型前列腺炎的治疗,医生常感心灰意懒,病人亦感困惑而失望。虽然有些专家主要对慢性无菌性前列腺炎也给予一个经验疗程的抗生素治疗,但这种作法仍未从现有证据中得到支持;试用α-阻滞剂治疗也是如此。据小规模研究,TUMT,[●]生物类黄酮槲皮素(quercetin),[●]罗非昔布(rofecoxib)[●]等,似有临床效验,但仍须进一步考查。

Ⅳ型前列腺炎不作治疗建议。

预后

各型前列腺炎未经治疗的自然病史,所知甚少。Ⅰ型前列腺炎病人抗生素治疗大多收效良好,但有些人可能发展为慢性前列腺炎。Ⅰ型前列腺炎的并发症包括前列腺脓肿,急性尿潴留,败血症等,椎骨骨髓炎亦偶见。Ⅱ型前列腺炎可致反复尿路感染。有谓Ⅱ型和Ⅲ型前列腺炎与生育力减低有关,但这种关系实际并未肯定。

今后展望

由NIH/美国糖尿病及消化和肾病研究所资助的慢性前列腺炎协作研究网是一个多单位、多学科协作的研究组织,正为前列腺炎病因、诊断和治疗进行深入研究。慢性前列腺炎纵向队列研究就是研究计划的第一步。还有一系列随机性临床治疗试验,也在积极进行中。

A级论证文献

❶Djaven B, Marberger M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate obsatruction. Eur Urol, 1999; 36:1-13.

有关α_1-肾上腺素能受体拮抗剂对下尿路症状提示良性前列腺梗阻病人的疗效和耐受性的荟萃分析。

❷McConnell JD, et al. The long-term effects of medical therapy on the progression of BPH: Results' from the MTOPS trial. J Urol, 2002, 167(Suppl):265-267.

药物疗法对 BPH 发展的长期疗效(专题研究报告)。

❸McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med, 1998, 338:557 - 563.
非那雄胺治疗减少良性前列腺肥大病人发生急性尿潴留和需做手术治疗的风险。

❹Roehrborn CG, Boyle P, Nichol JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase type 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 2002, 60:434 - 441.
Ⅰ型和Ⅱ型 5α - 还原酶双重抑制剂(度他雄胺)对良性前列腺增生的疗效和安全性。

❺Lepor H, Williford WD, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in bening prostatic hyperlasia. N Engl J Med, 1996, 335:533 - 539.
特拉唑嗪、非那雄胺或二药合用对良性前列腺增生的疗效。

❻Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med, 1993, 332:75 - 79.
经尿道手术和观察性等待治疗中度症状良性前列腺肥大的比较。

❼Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires, J Urol, 1996, 155:1950 - 1955.
经尿道微波热疗法治疗非细菌性前列腺炎的随机双盲伪对照研究(采用新的前列腺专用评估问卷)。

❽Shoskes DA, Zeitlin SJ, Shahed A, et al. Quercetin in men with category Ⅲ chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Urology, 1999, 54:960 - 963.
槲皮素治疗Ⅲ类慢性前列腺炎的初步前瞻性双盲安慰剂对照试验。

❾Nickel JC, Pontari M, Moon T, et al. A randomized placebo controlled multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. J Urol, 2003, 169, 1401 - 1405.
罗非昔布治疗慢性非细菌性前列腺炎的安全性和疗效(多中心协作的随机安慰剂对照研究报告)。

推荐阅读

AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatmnet recommedations. J Urol, 2003, 170 (2 Pt 1):530 - 547.
为良性前列腺增生的诊断和治疗制定并已获公认的指导原则。

Barry MJ, Rocherborn CG. Extracts from "Clinical Evidence": Benign prostatic hyperplasia. BMJ, 2002, 323: 1042 - 1046.
有关良性前列腺增生治疗的循证评述。

Krieger JN. Prostatitis revisited: new defintions, new approaches. Infect Dis Clin North Am, 2003, 17:395 - 409.
前列腺炎的新定义和新诊疗法的实用综述。

Roenhrborn CG, Bartsch G, Kirhy R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: A comparative, international overview. Urology, 2001, 58:642 - 650.
当前不同发达国家中对良性前列腺增生诊疗原则的比较研究。

Thorpa A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. Lancet, 2003, 361:1359 - 1367.
有关良性前列腺增生的病理生理和当前诊疗方法的评述。

Wagenlehner FM, Naber KG. Prostatitis: The role of antibiotic treatment. World J Urol, 2003, 21:105 - 108.
根据对前列腺炎的研究,评述抗生素治疗在本病中的作用。

(王贵才 译;胡昌明,莫凌菲 校)

[General Information]
书名=西氏内科学　第22版　上
作者=（美）Lee Goldman
页数=1180
出版社=世界图书出版西安公司
出版日期=2009.01
SS号=12482972
DX号=000007557323
简介=
url=http://book2.duxiu.com/bookDetail.jsp?dxNumber=000007557323&d=C8BF60B034F81AF0EF7F871339EBA439&fenlei=1608&sw=%CE%F7%CA%CF%C4%DA%BF%C6%D1%A7%B5%DA22%B0%E6